

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

**УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ «ВИТЕБСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ОРДЕНА ДРУЖБЫ НАРОДОВ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**

Е.С. Минина, В.И. Новикова

**БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА
У ДЕТЕЙ: ОСОБЕННОСТИ
ЛЕЧЕНИЯ И РЕАБИЛИТАЦИИ**

Монография

Витебск, 2017

УДК 616.248-058.86-003.9-08
ББК 57.334.12
М 61

Утверждено Научно-техническим Советом УО «ВГМУ»
(протокол № 7 от 27.09.2016 г.)

Р е ц е н з е н т ы:

Лысенко И.М., заведующий кафедрой педиатрии УО «ВГМУ»,
д.м.н., профессор
Деркач Ю.Н., начальник управления здравоохранения Витебского
облисполкома, д.м.н., профессор

Минина, Е.С.

М 61 Бронхиальная астма у детей: особенности лечения и реабилитации
: монография / Е. С. Минина, В. И. Новикова. – Витебск : ВГМУ, 2017. –
275 с.

ISBN 978-985-466-878-9

В монографии представлены этиология, патогенез, клиническая картина бронхиальной астмы, описаны особенности диагностики, лечения и профилактики данного заболевания. Особое внимание уделено реабилитации детей с данной аллергопатологией путем применения метода внутрикожной аутосеротерапии. Авторами обоснована и оценена клиничко-лабораторная эффективность данного метода немедикаментозной терапии. Приведены действующие протоколы и консенсус по диагностике и лечению пациентов с бронхиальной астмой.

УДК 616.248-058.86-003.9-08
ББК 57.334.12

© Минина Е.С., Новикова В.И., 2017
© УО "Витебский государственный
медицинский университет", 2017

ISBN 978-985-466-878-9

ОГЛАВЛЕНИЕ

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	6
РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ СРЕДИ ДЕТЕЙ.....	8
ЭТИОЛОГИЯ	10
Факторы риска развития бронхиальной астмы	10
Группу аллергенов неинфекционного генеза	13
ЗНАЧЕНИЕ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ В ВОЗНИКНОВЕНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ	37
РОЛЬ ВОЗРАСТНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ ДЫХАНИЯ У ДЕТЕЙ В РАЗВИТИИ АСТМЫ.....	38
Физиология и патофизиология	39
Скорость тока воздуха.....	41
Механика дыхания.....	43
Вентиляция и перфузия.....	45
Газообмен в легких	45
Определение скорости тока газа	48
Пневмотахография.....	48
Сопротивление малых дыхательных путей	50
Определение диффузионной емкости легких	51
Методы газовой аналитики.....	51
Патофизиология астматического статуса.....	54
Ингаляционные провокационные тесты	55
ПАТОГЕНЕЗ И КЛАССИФИКАЦИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ.....	58
Иммунологические механизмы патогенеза	59
Значение иммуноглобулинов и цитокинов у детей с бронхиальной астмой.....	66
Значение инфекции в патогенезе бронхиальной астмы	68
Роль вегетативной нервной системы в опосредовании приступа удушья	70
Психоневрологические аспекты приступа бронхиальной астмы у детей	71
Биохимические и клеточные основы развития аллергических реакций	72
Классификация бронхиальной астмы	86
КЛИНИКА	93
Клинические особенности течения отдельных вариантов бронхиальной астмы у детей.....	96
ОСНОВНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ.....	99
ЛЕЧЕНИЕ	106

Глюкокортикостероиды в терапии бронхиальной астмы.....	115
Антилейкотриеновые препараты	120
Отхаркивающие средства.....	121
Психотропные препараты	123
Антибактериальная и антимикотическая терапия.....	124
Иммунокоррекция при бронхиальной астме	125
Физиотерапевтическое лечение	126
Немедикаментозная терапия бронхиальной астме.....	127
Метод внутрикожной аутосеротерапии	135
ПРОФИЛАКТИКА	160
УРОВНИ АНТИТЕЛ И ЦИТОКИНОВ В ГРУППЕ ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ, ПОЛУЧАВШИХ ТОЛЬКО КУРС АУТОСЕРОТЕРАПИИ	162
Клиническая характеристика группы	162
Результаты исследования.....	165
Определение антител и цитокинов в группе исследования	165
Влияние сопутствующего аллергического ринита.....	168
УРОВНИ АНТИТЕЛ И ЦИТОКИНЫ У ДЕТЕЙ, ПОЛУЧАВШИХ БАЗИСНОЕ МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ С ПРОВЕДЕНИЕМ КУРСА АУТОСЕРОТЕРАПИИ И БЕЗ ПРОВЕДЕНИЯ АУТОСЕРОТЕРАПИИ.....	170
Группа детей, получавших аутосеротерапию в сочетании с базисным медикаментозным лечением	170
Клиническая характеристика группы	170
Результаты исследования	173
Группа детей, получавших только базисное медикаментозное лечение	176
Клиническая характеристика группы	176
Результаты исследования	178
Сравнение уровня антител и цитокинов сыворотки крови детей с бронхиальной астмой групп базисного медикаментозного лечения с проведением курса аутосеротерапии и без проведения аутосеротерапии	180
Результаты исследования	180
ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ И ЭКОНОМИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕТОДА АУТОСЕРОТЕРАПИИ	181
Оценка контроля течения астмы	181
Оценка качества жизни	183
Расчет экономической эффективности.....	186
Потребность в фармакотерапии после включения аутосеротерапии в план медицинской реабилитации детей с бронхиальной астмой	188

ОСНОВНЫЕ НАУЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ ПО ЭФФЕКТИВНОСТИ АУТОСЕРОТЕРАПИИ	192
БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК	195
Список использованных источников до 2000 года	195
Список использованных источников с 2000 года	208
ПРИЛОЖЕНИЕ 1	225
ПРИЛОЖЕНИЕ 2	242
ПРИЛОЖЕНИЕ 3	254

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АБА	атопическая бронхиальная астма
АД	атопический дерматит
АЛТП	антилейкотриеновые препараты
АР	аллергический ринит
АС (a/c)	аутосеротерапия
АСИТ	аллергенспецифическая иммунотерапия
БА	бронхиальная астма
ГКС	глюкокортикостероид
ДДБА	бета-агонисты длительного действия
иГКС	ингаляционный глюкокортикостероид
ИЛ	интерлейкин
ИФА	иммуноферментный анализ
КОМТ	кахетин-о-метилтрансфераза
КСП	кожные скарификационные пробы
МАО	моноаминоксидаза
МРВ-А	медленно реагирующее вещество анафилаксии
НХФ-А	нейтрофильный хемотаксический фактор анафилаксии
ОАК	общий анализ крови
ОФВ ₁	объем форсированного выдоха в первую секунду
ПКИТ	подкожная иммунотерапия
ПОСВ	пиковая объемная скорость выдоха
СЛИТ	сублингвальная иммунотерапия
ТФР- β_1	трансформирующий фактор роста бета 1
ФНО, TNF	фактор некроза опухоли
цАМФ	циклический аденозинмонофосфат
цГМФ	циклический гуанозинмонофосфат
ЦИК	циркулирующие иммунные комплексы
ЭХФ-А	эозинофильный хемотаксический фактор анафилаксии
HLA	human leukocyte antigens
MIF	фактор, угнетающий миграцию макрофагов

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время очень актуальна проблема бронхиальной астмы (БА) у детей. Наблюдается повсеместно рост заболеваемости детей, в том числе и раннего возраста. Отмечается утяжеление течения БА, появляются формы, высоко резистентные к фармакотерапии приступов [200, 266, 353].

Рост заболеваемости детей связан с урбанизацией, с загрязнением почвы, воды, воздушной среды отходами промышленности и бытовой химии, широким применением медикаментов, сокращением сроков естественного вскармливания детей, ростом вредных привычек среди молодежи (курение, пристрастие к токсическим веществам, злоупотребление алкоголем и т.д.) [282, 379]. Несмотря на успехи в разработке современных аспектов патогенеза, диагностики и лечения этого страдания, в клинической практике еще нередки случаи запоздалой диагностики, недооценки тяжести состояния детей в период приступа, злоупотребление аэрозольными симпатомиметиками, кортикостероидными препаратами, незнание вопросов реабилитации и методов специфической и неспецифической терапии. Морфологической основой БА является воспалительный процесс слизистой оболочки бронхов, усиливающий в конечном итоге бронхиальную гиперреактивность и обструкцию. Этот процесс обусловлен двумя основными механизмами: иммунологическим (аллергическим) и неиммунным (псевдоаллергическим), поэтому и терапия таких детей должна быть комплексной с моментами адекватного воздействия на все звенья данного заболевания. В связи с этим целесообразно широкое освоение в педиатрии современных подходов к диагностике и лечению БА у детей и реабилитации детей с БА [278, 337, 338, 350].

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ СРЕДИ ДЕТЕЙ

Развитие БА зависит от внешних и внутренних причин. Поэтому факторы, влияющие на ее распространенность, разнообразны [51, 337].

Значительная распространенность БА у детей (от 10% до 30% и более) наблюдается в нашей стране в регионах с повышенной влажностью. Отмечаемая повышенная влажность, с одной стороны, способствует повторным респираторным заболеваниям, с другой накоплению в воздухе спор плесневых грибов, антигены которых способны оказывать мощное сенсибилизирующее влияние на организм ребенка [48].

Сравнительно редко регистрируется бронхиальная астма в районах Крайнего Севера, так как суровый климат этих широт препятствует накоплению в окружающей среде пылевых, грибковых аллергенов и, таким образом, возможность сенсибилизации к ним резко падает. Иной характер распространения БА в регионах с жарким и сухим климатом, где преобладает атопическая ее форма [20].

Влияние окружающей среды на распространенность БА у детей хорошо видна при сравнении показателей заболеваемости астмой у детей, живущих в городе и на селе. Более высокий уровень заболеваемости отмечается среди детского населения городов. Количество случаев заболевания БА регистрируется больше среди населения промышленных районов городов в сравнении с зелеными зонами и при этом в промышленной зоне отмечается более тяжелое течение болезни, резистентность к терапии, что объясняется наличием в атмосферном воздухе в большем количестве токсических и аллергенных веществ [28, 158, 352].

К моменту рождения ребенка выявлено влияние на возникновение БА возраста, профессии и социальной группы родителей, материально-бытовых условий, воздействие бытовых аллергизирующих факторов, посещаемости детских дошкольных учреждений. Дети, посещающие детский коллектив, испытывают более разнообразное влияние аллергизирующих антигенов респираторных инфекций [19, 378].

Заболеваемость БА в различные возрастные периоды также неодинакова, что является результатом возрастных анатомо-физиологических особенностей и выраженности наследственных факторов, по-разному экспрессированных в эти периоды [5, 30, 219].

На ритм физиологических функций и обменных процессов в течение года влияют изменения состояния приземного слоя атмосферы. Частота приступов БА зависит от физических факторов, солнечной

активности, магнитного поля Земли, атмосферного давления, температуры воздуха, ее колебаний, влажности, содержания кислорода, озона, сернистых соединений углерода, ультрафиолетовой активности. Комплекс химических веществ, других факторов воздействия на физиологические механизмы формирует неспецифическую повышенную реактивность, при этом у детей отмечается усиление сенсibilизации к пищевым продуктам, медикаментам, вакцинам и сывороткам [35].

На заседании Организации Объединенных Наций, которое проходило в 2011 г. и было посвящено неинфекционным заболеваниям, было уделено внимание возрастанию роли этих заболеваний, в частности бронхиальной астмы, на глобальное здоровье и социально-экономическое развитие.

Согласно данным эпидемиологических исследований наблюдается рост аллергических заболеваний, в том числе бронхиальной астмы. По оценкам ВОЗ около 300 миллионов человек в мире страдают этим заболеванием. По прогнозам к 2025 году еще порядка 100 миллионов человек будут с диагнозом бронхиальной астмы [266].

В мире заболеваемость бронхиальной астмой составляет 4-10% населения. Согласно имеющимся данным в России распространенность этой нозологии среди взрослых людей от 2,2% до 5-7%, а у детей этот показатель достигает 10% [206]. В Республике Беларусь около 0,7 % населения страдают бронхиальной астмой [212].

Для бронхиальной астмы характерна возможность возникновения в любом возрасте, так приблизительно у половины пациентов она развивается до десятилетнего возраста, а у трети – до 40 лет. Причем в детской популяции количество мальчиков больных бронхиальной астмой в 2 раза больше, чем девочек с этим заболеванием [227].

В Республике Беларусь в 2013 году было более 115 тысяч обращений к детским аллергологам амбулаторно, более 5 тысяч детей получили лечение в стационаре. Следует отметить, что больше всего пациентов, обращавшихся за стационарной помощью, было с диагнозом бронхиальная астма, как по республике, так и в Витебской области (45,3 %). В 2013 году по Витебской области из 1842 детей с бронхиальной астмой у 165 впервые поставили данный диагноз, причем у 36 детей был выставлен диагноз в возрасте до 5 лет [212].

ЭТИОЛОГИЯ

Факторы риска развития бронхиальной астмы

Известно, что факторы риска для бронхиальной астмы могут быть подразделены на внутренние, которые обуславливают предрасположенность человека к развитию данного заболевания, и внешние факторы, либо запускающие ее манифестацию, либо вызывающие ее обострение [85, 159, 254].

Внутренние факторы:

1) генетическая предрасположенность;

Роль наследственности в возникновении БА установлена генетико-эпидемиологическими, близнецовыми и семейными исследованиями. Еще в XIX веке врачами были выявлены семейные случаи таких аллергических заболеваний как БА, аллергический ринит и дерматит. Эти находки позволили предположить роль наследственности в их этиологии и патогенезе (Sibbald B., 1997). Позже уже в XX веке были получены данные о более частой встречаемости БА у родственников пробандов, чем у родственников здоровых индивидов (Украинцева С.В., Сергеев А.С., 1995; Sibbald B., 1986). Также в ходе исследований отмечено, что у детей, у которых один или оба родителя болеют БА, увеличивается риск развития астмы в сравнении с детьми, у которых родители здоровы. В ходе генетико-эпидемиологического анализа, проведенного в Тасмании, было показано, что у детей риск заболеть астмой в 2,63 раза выше, если у матери БА, в 2,52 раза – если данная патология у отца и в 6,69 раз – если оба родителя больны БА (Jenkins M.A. et al., 1993). Для оценки вклада генетического и средового компонентов в этиологию и патогенез БА были проведены близнецовые исследования. Так в исследовании, проведенном в Швеции, которое включало в себя анализ около 7000 близнецовых пар, конкордантность по астме у монозиготных близнецов была 19%, а у дизиготных – 4,8%, при этом наследуемость составила около 15% (Edfors-Lubs M.L., 1971). В последующих исследованиях, которые проводились в Европе, США и Австралии на больших близнецовых группах, конкордантность по БА у монозиготных пар была в 1,5-2 раза выше, чем у дизиготных, а наследуемость была в пределах 36-75 % (Duffy D.L. et al., 1990; Nieminen M.M. et al., 1991; Harris J.R. et al., 1997; Lichtenstein P., Svatengren M., 1997; Laitinen T. et al., 1998; Skadhauge L.R. et al., 1999). Таким образом близнецовые исследования подтвердили, что БА – это генетическое заболевание, но тип наследования был не установлен. Существовали предположения об аутосомно-доминантном типе наследования с неполной пенетрантностью (Sibbald B., 1997). Также

были получены данные о полигенности наследования БА (Edfors-Lubs M.L., 1971). В ходе многолетних исследований в области генетики аллергических заболеваний было доказано, что развитие этих заболеваний, в частности БА, обусловлено участием множества функционально взаимосвязанных генов [43, 54, 60]. Например, в исследовании тасманийских семей, опубликованном в конце XX столетия, было выявлено, что предрасположенность к БА определяется не одним главным локусом, а несколькими основными кодоминантными генами (Jenkins M. A. et al., 1997) [349, 375].

В настоящее время в качестве ответственных за развитие бронхиальной астмы рассматривают около 100-150 генов, каждый из которых не способен вызвать болезнь, но их определенные комбинации отвечают за повышенную или пониженную вероятность индивидуума заболеть при воздействии определенных факторов внешней среды, то есть активно изучается профиль генов и их аллели [249, 349, 373, 375].

К настоящему времени известно об около 150 генах, которые ответственны за развитие БА, их определенные комбинации и отвечают за повышенную или пониженную вероятность человека заболеть при воздействии определенных факторов внешней среды, т. е. активно изучается профиль генов и их аллели [137, 249, 271].

За сенсibilизацию организма в основном отвечают гены, сцепленные с аллелями HLA II. Следует отметить, что выработка антител класса IgE напрямую не связана с уровнем общего IgE. Уровень общего IgE преимущественно контролируется генами, которые локализованы в участках хромосом 5q31 и 11q13. В этих участках хромосом расположен кластер генов интерлейкинов (ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-9, ИЛ-12) и других молекул, которые играют важную роль в развитии БА и атопии (IRFI-ген фактора регуляции уровня интерферона, FGF-ген фактора роста фибробластов) [271].

За лабильность бронхов отвечает ген β_2 -адренергического рецептора (ADRB2), который располагается на 5q32 хромосоме. Полиморфизм этого гена определяет повышенную вероятность развития тяжелой БА. Гомозиготные пациенты по этим вариантам гена, которые получают в качестве медикаментозного лечения препараты β_2 -агонистов, утрачивают к ним чувствительность. Это развивается в результате того, что происходит более быстрая деградация рецепторов под действием этих лекарственных средств, что влечет за собой необходимость применения уже гормональных препаратов, которые обладают большим мембраностабилизирующим эффектом [167, 174].

Имеются данные, что активация транскрипционных факторов у больных БА с высоким уровнем ИЛ-2 и ИЛ-4 mRNA – причина низкой функциональной активности GCR и недостаточного ответа у этих пациентов на лечение ГКС. Доказано, что у таких пациентов отмечается

низкое содержанием GCR на мононуклеарах в периферической крови и в дыхательных путях. Также возможна переменная активность глутатионтрансфераз и других энзимов, которые участвуют в метаболизме ГКС [130, 271].

Следует отметить роль генов IL13, IL4, IL4RA, IL5, которые связаны с дифференцировкой и функционированием Т-хелперов 2-го типа и имеют важное значение в развитии БА. Так полиморфизм гена IL4 связан с тяжестью БА у пациентов. Также были получены данные о влиянии полиморфизма этого гена не только на тяжесть развития БА, но и на нарушение показателей внешнего дыхания (снижение ОФВ₁) у больных с БА [239, 271, 291].

В ходе многочисленных исследований были получены данные о роли полиморфизма генов регуляторных цитокинов IL10, TGFB1 в развитии БА у людей [239, 269, 271, 316, 325]. Так полиморфизм гена IL10 связан с гиперпродукцией общего IgE, тяжестью развития БА, гиперреактивностью бронхов [324]. Доказана ассоциация полиморфизма гена TGFB1 с развитием БА и ее клиническими проявлениями [269, 270, 316, 361, 372, 384].

Эти находки стали существенным достижением в фармакогенетике пациентов с бронхиальной астмой и дают возможность прогнозировать возникновение, тяжесть течения аллергических заболеваний, в частности астмы, и ответ на их медикаментозное лечение.

2) пол и расовая/этническая принадлежность;

По данным статистики до 10 лет бронхиальная астма чаще встречается у мальчиков, после этого возраста половые различия исчезают. С наступлением периода полового созревания и в дальнейшем бронхиальная астма встречается у девочек чаще, чем у мальчиков. В этот период у девочек наблюдается повышение количества и активация Тх-2-лимфоцитов, что, наряду с другими факторами влияет на формирование гендерных различий аллергических заболеваний у детей. По нашему мнению здесь уместно вспомнить о половом деморфизме ассоциированном с дифференцировкой и адаптацией эндокринной системы в возрастном аспекте [227].

Различия встречаемости бронхиальной астмы среди этнических групп связано в первую очередь с подверженностью лиц воздействию аллергенов и диетических факторов вследствие геофизиологического положения и социально-экономических условий жизни [20, 101, 227].

3) ожирение.

У людей с БА, у которых также имеется избыточная масса тела или ожирение, отмечаются особенности обмена. Так жировая ткань продуцирует ИЛ-6, ФНО- β , эотоксин и другие провоспалительные цитокинов, которые могут участвовать в патогенезе БА. При этом у

людей с БА и ожирением чаще встречаются гастроэзофагальная рефлюксная болезнь и метаболический синдром, которые в свою очередь отрицательно влияют на течение аллергопатологии [227].

Внешние факторы:

1) факторы, которые способствуют развитию БА у людей, предрасположенных к этому:

- внешние и домашние аллергены, воздушные поллютанты;
- профессиональные сенсибилизаторы;
- активное и пассивное курение;
- паразитарные заболевания и респираторные инфекции;

2) факторы, которые провоцируют обострения БА и/или являются причиной сохранения симптоматологии:

- домашние и внешние аллергены, воздушные поллютанты, ирританты (аэрозоли, запахи краски и др.);
- активное и пассивное курение;
- респираторные инфекции;
- чрезмерные физические и эмоциональные нагрузки, гипервентиляция;
- изменение погодных условий;

Элиминация аллергенов и неспецифических раздражающих факторов внешней среды, снижение их концентрации облегчает течение заболевания, замедляет или предупреждает его прогрессирование [93, 201, 211, 311, 356].

Основу формирования бронхиальной астмы как аллергического заболевания составляет развитие сенсибилизации организма к веществам и соединениям экзогенного и эндогенного происхождения, обладающих антигенными свойствами [93].

Неаллергические формы БА индуцируются различными неспецифическими агентами (физическими, химическими и биологическими) [91].

Экзогенные аллергены делятся на две группы: а) аллергены неинфекционного происхождения, б) аллергены инфекционного происхождения [135, 147].

Группу аллергенов неинфекционного генеза

Домашняя пыль представляет собой совокупность различных аллергенов. Она состоит примерно наполовину из органических соединений, которые включают различные остатки органических веществ животного, растительного, микробного и грибкового происхождения и неорганических компонентов: извести цемента, песка, кварца. Частицы животного происхождения представлены перхотью, шерстью животных, пухом и перьями птиц, слюной, а также остатками

их выделений и т.д. Пылевые частицы растительного происхождения включают пыльцу растений, частицы цветов, листьев, тканей растительного происхождения, в том числе и бумагу. Частицы микробного и грибкового происхождения состоят из спор, тел бактерий, токсинов, мицелия грибов. Из-за широкого применения в быту химии в состав домашней, а также производственной пыли входят частицы синтетических тканей, пластмасс, моющих средств, клеев, красителей и т.д. [43, 132, 303].

Состав бытовой химии варьирует в зависимости от наличия в жилище животных, книг, журналов, газет, плесени, растений, клещей. Для каждого помещения специфична своя пыль. Поэтому большую актуальность имеет изучение «индивидуальной домашней пыли» и ее причастности к формированию БА у детей и взрослых. Многокомпонентный состав пыли приводит к формированию поливалентной аллергии. Важнейшей составной частью аллергенов домашней пыли являются постельные клещи и их продукты [387].

Клещи домашней пыли могут быть причиной не только БА но и других аллергических заболеваний: крапивницы, экземы, вазомоторного ринита, нейродермита, контактного дермита. Наибольшее распространение имеют постельные клещи видов *D. pteronyssinus*, *D. farinae*. Они широко распространены в жилых помещениях. Размеры клещей составляют от 160 мкм в ширину до 340 мкм в длину. Живут около 3-4 месяцев. Обитают в постельных матрацах, принадлежностях, мягкой мебели, коврах. Оптимальные условия для их размножения: температура выше +25°C и влажность 70-80%. Питаются слущенным эпидермисом человека и животных. Из экстрактов клещей выделено более 50 антигенов, которые могут связывать IgE-антитела [156].

Этиологическое значение клещей домашней пыли подтверждается исчезновением симптомов аллергии (в том числе и приступов БА) после пребывания больных в высокогорной местности (в домашней пыли горных поселков клещи практически отсутствуют). У этих же больных при иммунологическом обследовании снижалось количество общего IgE и IgE-антител к антигенам клещей. Полная замена матрацев и мебели, зараженной клещами, может ликвидировать приступы БА. В качестве средства, убивающего клещей, предложены препараты натамицин и амбум (25% раствор), после повторной обработки ими наступает гибель клещей на всех этапах развития. Устранение клещей постели, мебели жилых помещений является эффективным средством профилактики и лечения аллергических заболеваний и особенно БА у детей [156, 240]. Одним из основных методов диагностики этиологии БА, причинно-значимой по пыли, является аллергологический анамнез. В процессе сбора его педиатр должен попытаться установить связь между контактами с пылью и

приступами БА, выявить и уточнить эффект элиминации домашней пыли (улучшение состояния ребенка при смене жилых помещений, удалении из жилища животных, ковров, пуховых и перовых подушек и одеял, после смены обоев на побелку и т.д.). При пылевой аллергии приступы БА чаще возникают ночью от вдыхания аллергенов пера подушки, бытовых клещей, перхоти животных или даже человека. После уточнения анамнеза необходимо приступить к этапу специфической диагностики [169, 303, 333, 387].

Лекарства и медикаменты как аллергены.

На первом месте среди медикаментозных аллергенов, провоцирующих приступ удушья и формирование БА, стоят антибиотики, производные йода, салициловой кислоты, другие противовоспалительные препараты, витамины. Практически любой медикамент может в конечном итоге стать причинно-значимым аллергеном. Многие авторы отмечают в этиологической значимости БА большую роль антибиотиков и поэтому, независимо от наличия реакции на некоторые из них, считают антибиотики противопоказанными при БА. Непереносимость антибиотиков грибкового происхождения больными БА обусловлена наличием у них аллергии на продукты грибов – сапротама, находящегося в воздухе сырых помещений или паразитами (при наличии онихомикозов, эпидермофитий и других грибковых поражений ногтей, кожи и слизистых) [126, 166, 178].

Инъекционные и ингаляционные методы введения лекарств в большей степени способствуют формированию лекарственной аллергии, чем при приеме через желудочно-кишечный тракт. При повторных воспалительных процессах в верхних и нижних дыхательных путях комплексы первичных антител с антигенами могут усиленно фиксироваться на изменной слизистой оболочке бронхов, трахеи и в подслизистом слое, что, естественно, вызывает бронхоспазм, гиперсекрецию и обструктивный синдром. Лекарственная аллергия при наследственной аллергической настроенности может стать поливалентной. Группа риска по БА у детей в таких случаях состоит из часто болеющих детей (применение большого числа лекарственных препаратов, ухудшение со временем функций органов, принимающих участие в метаболизме медикаментов: печень, почки, легкие и как следствие – изменение чувствительности рецепторного аппарата бронхов) [16, 36, 46]. Клиническая диагностика основана на тщательном сборе анамнеза, где устанавливается связь между приемом лекарства и развитием патологических симптомов аллергии. Лекарства могут быть причиной аспириновой (простагландиновой) БА. Это самостоятельная форма БА, которая включает приступ удушья, полипоз слизистых носа и синусит и характеризуется непереносимостью аспирина и других нестероидных противовоспалительных препаратов, а также тартразина

(пищевого красителя). Это сочетание симптомов обозначается как аспириновая триада [66, 228].

Непереносимость может быть обусловлена аллергией к этим веществам, но чаще она является следствием измененного метаболизма и псевдоаллергии. Сейчас достоверно доказано, что эти явления связаны с действием и других салицилатов, нарушающих метаболизм арахидоновой кислоты по циклооксигеназному пути. Накапливаясь в организме, лейкотриены (медиаторы липооксигеназного пути метаболизма), извращают рецепторность гладкомышечной ткани бронха, стимулируют гиперреактивность, вызывают бронхоспазм и другие клинические эквиваленты аллергии [29, 218]. Такая совокупность причин соответствует неиммунной форме БА, ее дисметаболическому варианту. У детей с непереносимостью ацетилсалициловой кислоты отмечается перекрестная чувствительность на некоторые пищевые продукты (кондитерские изделия) и лекарства, желтые оболочки которых содержат тартразин [65, 228].

Пищевые аллергены. У больных БА частота пищевой аллергии составляет около 20 %, у детей, по данным разных авторов, от 18 до 60 %. Появлению пищевой аллергии способствуют заболевания органов пищеварения инфекционно-воспалительного генеза: холецистит, панкреатит, гастрит, колит и др. формы первичной и вторичной патологии, при которых нарушается защитная функция слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и в кровоток поступают макромолекулярные пищевые ингредиенты [1, 71, 241]. Сенсибилизация пищевыми аллергенами может начаться во время внутриутробного развития при употреблении беременной женщиной в больших количествах однотипных пищевых продуктов при развитии к ним пристрастия. Это же может иметь место при грудном вскармливании, особенно если кормящая принимает с пищей облигатные аллергены, да еще в повышенных дозах (кофе, молоко, цитрусовые, клубнику, черную смородину, копчености, яйца, куриное мясо и т.д.). Перечни аллергизирующих продуктов весьма различны. Так, по некоторым данным чаще всего встречается аллергия к куриным яйцам, рыбе, молоку, морским продуктам и орехам. БА как следствие пищевой причинно-значимой аллергизации развивается у 37 % и более пациентов. Известны аллергические реакции на мед, которые возникают у детей, сенсибилизированных пылью растений. Эти дети страдают вазомоторными ринитами и атопической БА [128, 228].

Наиболее изученными пищевыми аллергенами являются: коровье молоко, куриные яйца, рыба, злаки, овощи, фрукты, орехи, бобовые [74]. Приводим краткую характеристику некоторых продуктов как пищевых аллергенов.

Коровье молоко. В состав молока входит около 18 белковых компонентов, способных индуцировать образование антител [164].

Наибольшей антигенностью обладают основные белки молока: β - и α -лактоглобулины, казеин, α -лактоальбумин. Особенно аллергичен для детей β -лактоглобулин, отсутствующий в женском молоке. Белки, кроме казеина, обладают видовой специфичностью, поэтому при пищевой непереносимости коровьего β - и α -лактоглобулина возможен перевод ребенка на молоко других животных (хотя аллергическая настроенность и фоновое заболевание желудочно-кишечного тракта, а также врожденные и приобретенные нарушения обмена веществ могут быстро привести к аллергической реакции и на другие виды молочных белков. При аллергизации к казеину ребенок не переносит молоко и других животных. Аллергию к молоку следует четко дифференцировать с наследственными и вторичными ферментопатиями [61, 160].

Куриные яйца. Основными носителями антигенных свойств куриных яиц являются компоненты белка – лизоцим, кональбумин, овальбумин, овомукоид. По сравнению с белками куриного яйца белок желтка (вителлин) менее аллергенен. При термической обработке аллергенность снижается, т.к. некоторые фракции являются термолабильными. Видоспецифичности яичных белков нет, а при развитии аллергии ребенок не переносит яйца разных птиц. У детей с аллергией к белку яиц могут быть реакции на вирусные вакцины, содержащие белки куриных эмбрионов [62].

Рыба. Аллергенные фракции рыб относятся к группе саркоплазматических белков. Фракции белков рыб термостабильны и тепловая обработка не снижает аллергенности. При отваривании рыбы аллергенные фракции находятся в водных парах и сенсибилизация может развиваться ингаляционным путем. Употребление или попадание в организм 0,05 мг аллергенных белков рыбы у сенсибилизированных детей может вызвать любую клиническую аллергическую реакцию, в том числе и приступ БА [62].

Злаки. Белки злаковых культур представляют собой комплекс отдельных белковых компонентов: глиадины, глюteniны, альбумины и глобулины. В пшеничной муке суммарное содержание белков составляет около 10 %, в экстракте этой муки обнаружено 40 антигенов. Антигенные свойства глютена и других белков теряются в процессе пищеварения под действием ферментов. Если глютен расщепляется неполностью (при врожденной или приобретенной недостаточности кишечных пептидаз), то его антигенные фракции поступают в кровоток, вызывают образование реагиновых антител, что формирует ряд иммунопатологических заболеваний, таких, как глютенная энтеропатия, экзема, крапивница, аллергический ринит, дерматит и БА.

Встречается избирательная сенсibilизация к пищевым продуктам, изготовленным из злаков (мука, крупа, хлеб и т. д.) [67].

Овощи, фрукты, бобовые. Аллергические реакции, связанные с употреблением овощей, фруктов, ягод и бобов, вызываются белковыми и небелковыми компонентами. Содержание белка в овощах и фруктах небольшое – от 0,3% до 1,7-2%. В бобовых значительно больше – 22-23%. Белки овощей и фруктов могут индуцировать освобождение гистамина неспецифически, т.е. вызывают псевдоаллергические реакции. Таким эффектом в большей степени обладают клубника, бананы, лимоны, мандарины, апельсины, томаты, кофе. Необходимо помнить и то, что с овощами и фруктами в организм может поступать экзогенный гистамин в чистом виде и при определенном его количестве развивается реакция подобная аллергической. Наиболее высокое содержание гистамина отмечено в томатах, шпинате, орехах. Естественно, что аллергические реакции могут вызывать не только натуральные овощи и фрукты, ягоды, но и продукты, приготовленные с их использованием [136].

Дети очень часто сенсibilизируются по отношению к определенным блюдам. В значительной части случаев симптомы слабые и связь явная, больные поэтому и не обращаются к врачу. Бывает, что ребенок, чувствуя неприятные симптомы, спонтанно избегает данное блюдо («разборчивый ребенок») [108].

Вопреки явным и давно наблюдающимся взаимосвязям точно доказать наличие пищевой аллергии и в настоящее время значительно труднее, чем – на вид менее установимой – ингаляционной аллергии. И при пищевой аллергии встречаются сезонные проявления, когда симптомы появляются только в случае вдыхания поллена или грибковых спор, но нельзя упускать из виду кажущуюся сезонность в результате изменившейся диеты, например, много яиц во время пасхи и др. Своеобразные во многих случаях обычаи в питании, неизвестные пряности и содержащиеся в современных полуфабрикатах добавочные вещества особенно затрудняют точную постановку диагноза. Пищевая аллергия в исключительных случаях может иметь место уже во время кормления грудью: антиген яичного белка может быть выявлен (после потребления) из женского молока, но симптомы обычно появляются после отнятия от груди. В случае аллергического семейного анамнеза рекомендуется продолжительное кормление грудью, хотя этим только оттягивается появление симптомов, но в этом возрасте отсутствие симптомов в течение нескольких месяцев также является значительным результатом [67].

Согласно проведенным исследованиям, в семейном анамнезе лиц, аллергических по отношению к пищевым продуктам (к коровьему молоку), чаще встречаются не аллергические болезни вообще

(например, поллиноз), а аллергия по отношению к одному и тому же белку. Часть членов семьи и не сообщает о такой аллергии, потому что из-за уже наблюдавшихся симптомов или просто из-за отвращения они не потребляют молока. При наличии таких анамнестических данных важно в грудном возрасте избегать кормления коровьим молоком [74].

Симптомы пищевой аллергии могут вызываться тройным механизмом:

1. Ранние антитела IgE: через полчаса - 4 часа после потребления пищи. При проведении кожной пробы реакция наступает за несколько минут, но клинические симптомы значительно более упорны.

2. Реакция Артюса, которая сопряжена с уменьшением содержания комплемента и тромбопенией. Так как эта реакция появляется спустя 6-24 часа после потребления блюда, родители только в исключительных случаях замечают связь между симптомами и потреблением пищевого концентрата.

3. Ряд неиммунологических факторов также сильно влияет на появление симптомов пищевой аллергии. В результате этого взаимосвязи трудно воспроизводимы и во многих случаях это обстоятельство также мешает проведению точного исследования.

а) В ходе расщепления чужеродного антигена могут появляться *скрытые клоновые детерминанты*, в результате чего, вопреки полученной с экстрактом отрицательной кожной реакции, могут появляться клинические симптомы.

б) Варка, жарение *частично видоизменяют антигенные детерминанты* на поверхности белковой молекулы (денатурация), и, таким образом, определенные белки (глобулин бычьей сыворотки, овомукоид, клубника, иногда и рыба) сенсибилизируют только в сыром состоянии; в виде исключения встречаются и обратные положения (например, Prausnitz был аллергизирован только по отношению к вареным яйцам).

в) *Секреция пищеварительных соков* меняется; особенно в случае *понижения секреции соляной кислоты – пепсина* (летом) расщепление может быть неполным, и в кровообращение попадают чужеродные конфигурации. В принципе при полном расщеплении белков всасываются только аминокислоты, и даже в случае имеющейся аллергии (положительной кожной пробы) не могут возникать симптомы. Такое полное расщепление, однако, – особенно у детей до 3-летнего возраста – встречается только в исключительных случаях. Симптомы, связанные с потреблением жира, можно истолковать таким образом, что пищеварительные соки в значительной мере расходуются на расщепление жиров, в результате расщепление одновременно потребляемых белков неполное; подобно тому, как и у больных целиакией, основной дефект заключается в непереносимости глютена,

но одновременно с этим наиболее заметным симптомом является высокое содержание жира в кале.

г) *Всасывание*. Временное или прочное поражение эпителия пищеварительного тракта (например, в результате операции, энтерита) облегчает всасывание чужеродных молекул и сенсibilизацию.

д) *Способ введения аллергена*. Легче всего всасываются и сенсibilизируют простые водные и особенно алкогольные растворы, сырой яичный белок, томатный сок, супы. Блюда с высоким содержанием целлюлозы расщепляются, по сравнению с вышеупомянутыми, медленно и часто неполно, и поэтому аллергические симптомы наступают позже и менее регулярно [27, 86, 120, 173].

Дифференциальный диагноз

1. Неаллергические болезни, связанные с потреблением пищи:

а) *Инфицированная пища* (сальмонеллез, дизентерия).

б) *Пища, содержащая ядовитые вещества*. Например: фрукты, загрязненные ядохимикатами, в случае фосфорорганических соединений вызывают парасимпатическое возбуждение, гиперсекрецию дыхательных путей, энтерит в результате токсического фармакологического действия яда. Потребление ядовитых грибов также приводит к кишечной интоксикации.

в) В детском возрасте сравнительно часто встречается *дисахаридная* (лактазная, сахаразная, изомальтазная) *мальабсорбция*. Она может иметь место после преходящего энтерита или – в случае лактозы – после продолжительной безмолочной диеты или в результате врожденного энзимного дефекта. Поэтому в случаях, подозрительных на пищевую аллергию, проявляющуюся только кишечными симптомами, нужно провести также и пробы с нагрузкой сахаром. Если повышение содержания сахара в крови после дачи 1 г/кг дисахарида меньше 25 мг%, то речь идет о мальабсорбции. В случае лактозы требуется только исключение из диеты молока и сливок, исключать другие молочные продукты не нужно. Однако встречается мальабсорбция лактозы и молочная аллергия и совместно. Симптомы мальабсорбции изомальтозы могут быть подобны мучной аллергии.

г) *Непереносимость моносахарида*. Жалобы больных, не переносящих фруктозу и пентозу (ксилозу), связаны с потреблением фруктов; галактоземия наступает вслед за потреблением молока. Диагноз может быть поставлен на основании восстановительной пробы мочи. Согласно исследованиям Fornai и сотрудников, патологические состояния, похожие на молочную аллергию, вызываются также и более легкими расстройствами метаболизма галактозы, которые проявляются вслед за приемом этого сахара только в кривой содержания сахара диабетического характера [33].

Блюда, вызывающие аллергию. Так как всякий белок содержит чужеродную конфигурацию, теоретически все блюда, за исключением сахара, крахмала и жира, могут у некоторых лиц вызывать аллергические симптомы. В действительности же опыт показывает, что некоторые блюда только в исключительных случаях, а другие очень часто вызывают аллергию. Это, с одной стороны, является последствием химической конфигурации, привычек, связанных с питанием, а с другой – иммунной реактивности [67].

Elsayed и сотрудники установили секвенцию аминокислот кристаллически изолированной аллергеновой фракции трески. Два пептидных фрагмента (ТМ₁ и ТМ₂) специфически абсорбируют ультрафиолетовый свет с длиной волны 295-330 мкм.

Для оценки существенно знание зоологической и ботанической классификации видов животных и растений, потому что, согласно исследованиям Vaughan, среди родственных видов часты общие детерминанты и соответственно этому и *перекрестная аллергия*, хотя это отнюдь не обязательно [55, 67].

Течение пищевой аллергии.

Различаются три главных типа:

1.Редко потребляемые блюда, значительная аллергия. В таких случаях распознавание нетрудно: здоровый ребенок реагирует на потребление небольшого количества нового блюда (например, клубника) острыми симптомами; исключить данное блюдо из режима питания просто, и это приводит к успеху.

2.Значительная аллергия по отношению к регулярно потребляемым блюдам. Это встречается главным образом в грудном и в раннем детском возрастах. Аллергия распознается более трудно, потому что из-за меняющихся условий пищеварения и аллергической реактивности (дегрануляции тучных клеток) при потреблении данного блюда могут встречаться и 2-4-дневные бессимптомные периоды. Наиболее частой причиной являются молоко, яйца, мука. В северных странах значителен процент аллергии в детском возрасте по отношению к рыбе.

3.Регулярно потребляемые блюда, небольшая аллергия. Потребление аллергизирующего блюда в малом количестве не вызывает или вызывает только едва заметные симптомы (набухание живота, утомляемость после еды). Потребляемое за один прием большое количество данного блюда при наличии плохих условий пищеварения или прочих факторов приводит к возникновению аллергических симптомов, возможна даже тяжелая форма: шок [38, 55, 103].

Диагностика пищевых аллергий:

Кожная проба. Кожная проба проводится скарификацией и только в исключительных случаях - внутрикожно. За исключением

реакции на вытяжку рыбы, фасоль, лесной орех и на яичный белок, кожная проба с вытяжками пищевых продуктов предоставляет только грубые ориентировочные сведения, корреляция с клинической картиной максимально 30%-я в положительном и в отрицательном направлениях. Проведение этой пробы все же обосновывает то, что в случае полисенсibilизации этот способ ускоряет правильный выбор пробных диет. В случае фруктов кожная проба с сырым фруктовым соком более ценна, чем таковая с фабричными вытяжками, так как аллeргизирующая конфигурация очень лабильна [1, 121].

Определение специфического IgE. Считается современным методом *in vitro*. Его недостаток, однако, заключается в том, что заводские диагностические аллeргические диски содержат не очищенный аллeргизирующий белок, а оригинальную смешанную вытяжку. Поэтому и чувствительность этого метода является соответствующей лишь по отношению к определенным блюдам, так в случае коровьего молока только положительная реакция может считаться признаком пищевой аллeргии, а отрицательная реакция не исключает ее. И в случае продолжительной элиминационной диеты, а также при существующей сенсibilизации содержание неспецифического IgE становится столь низким, что оно не может быть вредным [86, 121].

Кишечная биопсия. Наблюдается уплощение кишечных ворсинок с возможной эозинофильной инфильтрацией, которая при соблюдении соответствующей диеты прекращается, а под влиянием провокации опять возникает [49].

Диеты. Единственным способом доказательства аллeргии по отношению к пищевым продуктам является то, что после прекращения приема определенных блюд симптомы прекращаются, а в случае повторного потребления этих блюд они 3 раза могут быть воспроизведены. Исследование может быть оценено только в том случае, если перед первой и перед повторными провокационными пробами данное блюдо исключено из диеты на протяжении, по крайней мере, трех дней, а в случае хронических болезней (экзема, энтерита), по крайней мере, на протяжении пяти дней. Повторный прием данного пищевого продукта иногда может вызывать более тяжелые, чем раньше, анафилактические симптомы, и поэтому в случае яичного белка, муки и рыбы требуется особая осторожность, применение малых доз, а в других случаях одна доза не вызывает симптомов, а только систематическое потребление данного блюда на протяжении 1-2 дней. По нашему опыту, более быстрые сведения предоставляет контроль за изменением числа эозинофильных клеток и числа тромбоцитов в ходе провокации. Если число тромбоцитов после приема данного блюда при трехкратном контроле, проводимом через каждый час, уменьшается по

сравнению с исходной величиной больше чем на 35 %, особенно если это число падает ниже 100 000, а число эозинофильных клеток, по крайней мере, удваивается и максимум его превышает 300, то пищевая аллергия очень вероятна; в случае числа эозинофильных клеток свыше 1000 можно оценивать уже и увеличение их числа больше, чем на 50 %. Для выяснения замедленной реакции отсчет числа эозинофильных клеток может потребоваться и спустя 24 часа. В 1/5 части случаев гематологическая реакция не совпадает с наступающими вслед за потреблением данного блюда клиническими симптомами или с их отсутствием.

Наступающая в ходе провокации пищей реакция может быть и тяжелым анафилактическим шоком. Поэтому согласно современным этическим позициям, ради точности постановки диагноза нельзя брать на себя риск повторной провокации. Таким образом, следует или один раз провести провокацию под гематологическим контролем, или же дать больному включенный двойным слепым методом в капсулу пищевой белок или плацебо и наблюдать за симптомами (May и Block) [70].

Элиминационные диеты в возрасте старше 3 лет. В случае давно существующих, продолжающихся в течение нескольких дней в неделю симптомов применяется такая диета, которая по мере возможности не содержит аллергизирующего блюда. Во взрослом возрасте рекомендуется практически безбелковая диета по Rowe, но в интересах беспрепятственного развития ребенка полное лишение белков допускается лишь на несколько дней. Рекомендуется диета, составленная из следующих пищевых продуктов: рис, морковь, картофель, абрикосы, яблоки, груши, сливы, кукуруза (в форме каши), чай, лимонад, баранина, постное масло, сахар.

Если симптомы и при этой диете сохраняются в течение более чем четырех дней, то дачу этих блюд нужно полностью прекратить и восстановить прежнюю диету. Если спустя три дня и в этом случае положение не изменяется, то следует искать другую причину симптомов: паразитов, аутоиммунные болезни и пр. [37, 70].

Выявление пищевого продукта, ответственного за пищевую аллергию, важно для того, чтобы точно указать, какие блюда может больной потреблять и какие следует ему избегать.

Элиминационная диета до трехлетнего возраста. В этом возрасте трудность представляет в первую очередь замещение важнейшего источника белков – *коровьего молока* [70].

Аллергия по отношению к добавочным веществам.

В диагностике аллергических состояний, вызываемых пищевыми концентратами, особую трудность представляют те случаи, в которых организм аллергичен не по отношению к основным пищевым

веществам, а к попавшим в пищевой концентрат или применявшимся при его изготовлении добавочным веществам. Некоторые из них имеют большое значение в детском возрасте:

а) Ребенок может быть аллергичным по отношению к грибкам и бактериям, имеющимся в блюдах, приготовленных с прибавлением дрожжей, или же по отношению к их продуктам расщепления (тирамин). В этом случае следует отказаться от дачи таких блюд.

б) Количество пенициллина, попадающее в молоко или в мясо, может быть значительным, если животные лечатся по поводу какой-нибудь болезни. У лиц, аллергичных по отношению к пенициллину, такое загрязнение может привести к реакции, вызывающей подозрение на наличие пищевой аллергии.

в) Колики и энтерит, вызываемые клещами, также могут считаться аллергическими потому, что симптомы возникают и после кипячения блюда. При влажном хранении клещи размножаются в муке, в повидле, в сыре; пища приобретает своеобразный серый цвет и запах аммиака. Такими клещами являются *Thyroglyphus farinae* и *casei*, *Carpoglyphus lactis*. В тяжелых случаях они могут вызвать токсический гастроэнтерит с сильным вздутием кишечника, крапивницу и астму [64].

Предпосылкой оцениваемости всякой элиминационной диеты является недопустимость брожения блюда и применения пряностей, ребенок должен потреблять только *свежую пищу*. Во время исследования в диете не следует применять фабричных смесей, консервов, порошковых концентратов (за исключением молочного порошка). В США допускается в пищевой промышленности применение 2700 вкусовых консервирующих, противокислительных, окрашивающих пищевые средства соединений. В значительной части они, однако, фигурируют только как гаптены, но и в этом случае могут вызывать несколько сот видов сенсibilизаций [120].

Связь между пищевыми аллергенами и клиническими симптомами.

В принципе всякий пищевой продукт может вызвать *любой* аллергический симптом. Согласно наблюдениям, однако, в случае определенных блюд мы чаще встречаемся с определенными типами аллергии.

Молоко: экзема, спастический бронхит, энтерит.

Яйца: отек Квинке, хроническая детская крапивница (диатез).

Рыба: крапивница, астма.

Клубника, малина, дыня: крапивница.

Грецкий орех: стоматит.

Шоколад, какао: ринит, мигрень, стоматит.

Сыр рокфор: мигрень (в результате содержания в нем тирамина).

Помидоры, перец: колики, крапивница.

Мед: отек Квинке. (Особенностью является то, что на потребление меда в равной мере могут реагировать лица, аллергичные по отношению к пчелам и к поллену цветов, служащих исходными веществами меда.) [68].

Аллергены химического характера, связанные с производством.

Загрязняя атмосферу, воду, флору и фауну – источники пищи, химические вещества различных производств могут индуцировать аллергические и псевдоаллергические реакции у детей, проявляющиеся в виде БА. Иногда в бытовых ситуациях дети контактируют с химическими аллергенами. Такая возможность возникает, например, при выделении химических веществ из домашних предметов (синтетические покрытия, ковры, другие изделия), или если дома хранится, например, зерно, обработанное ядохимикатами, то в воздухе содержится определенная концентрация пестицидов; или если имеются запасы сырья в виде хлопка, льна и т.п., которые неиммунным и иммунным путем освобождают гистамин из тучных клеток. Пары кислот и щелочей, хранимых в домашних условиях, также способны путем токсического раздражения формировать клинику астматических бронхитов у детей [15].

Эти химические астмогены могут неблагоприятно влиять на детей, если ребенок контактирует с ними или проживает в промышленном районе [106]. Поэтому лечащий врач должен быть осведомлен о состоянии экологической обстановки своего пациента.

Этиологическими факторами псевдоаллергических форм БА служат неспецифические химические вещества, физические и биологические агенты, вызывающие гиперреактивность бронхов у детей, чувствительных (предрасположенных) к их влиянию в связи с особенностями обмена веществ (дисметаболическая форма астмы). Обычно эти же агенты способствуют развитию и аллергических форм БА. Многие из них действуют как либераторы гистамина и других медиаторов. Это могут быть вещества, перечисленные в предыдущем разделе (дымы, газы, диоксиды серы, пары щелочей, кислот). Табачный дым вызывает дегрануляцию базофилов у новорожденных неспецифическую, т.е. может запускать псевдоаллергическую реакцию [135].

Пыльцевые аллергены. Из тысяч видов известной пыльцы растений около ста являются этиологически значимыми для индукции бронхиальной астмы, которой обычно предшествует поллиноз. Пыльца растений представляет собой половые клетки растений в виде зерен размером от 0,5 до 100 мкм. Крупные зерна задерживаются преимущественно в верхних дыхательных путях. Частицы меньшего размера (0,5-5 мкм) способны проникать в дистальные бронхи, бронхиолы, даже альвеолы: на поверхности слизистых они

взаимодействуют с макрофагами и тучными клетками, кроме того, их содержимое проникает через эпителий [110]. Еще один путь – через желудочно-кишечный тракт при заглатывании пыльцы и поступлении ее в кровь. Пыльца растений обладает выраженным аллергизирующим действием и способна вызывать мощные по интенсивности аллергические реакции. Пыльца трав (сорняки, луговые травы, злаки) и деревьев играет доминирующую аллергизирующую роль. В Беларуси первую пыцевую волну (с середины апреля-май) образует пыльца деревьев (ива, ольха, береза, орешник и др.); вторую (середина мая-июль) – луговые травы (тимopheевка, мятлик, ежа и др.) и культурные злаки (рожь, овес и пр.); третью (конец июля - начало сентября) – сорняки (полынь, лебеда и др.). Зная время цветения растений (пыльцевой календарь) в данной местности и появление симптомов поллиноза и БА, можно ориентировочно определить причинные растения [43, 229]. Точная диагностика осуществляется путем постановки кожных и назальных проб с соответствующими аллергенами. Попадая на влажные слизистые оболочки пыцевое зерно набухает и его содержимое поступает в подслизистую оболочку, где индуцируется местная иммунная реакция. Сейчас довольно хорошо изучены аллергизирующие компоненты пыльцы многих растений. Особенно подробно изучалась пыльца амброзии – сорняка. Из пыльцы амброзии, а также полыни, лебеды, подсолнечника и других выделено несколько высоко аллергенных фракций [154]. В пыльце растений представителей одних семейств имеются перекрестно реагирующие аллергены (рожь, пшеница, ячмень и др.), поэтому у больных могут выявляться на них положительные кожные пробы. Однако общие аллергены обнаружены у представителей разных семейств. Диагностика этиологической роли пыльцы основана прежде всего на выявлении поллиноза: ринита, конъюнктивита и приступов удушья в соответствующие месяцы года (весной летом), ухудшение состояния в лесу, за городом, при контакте с травами, сеном и т.д. Ориентировочный этиологический диагноз может быть поставлен с помощью пыцевого календаря. Окончательная диагностика проводится с помощью провокационных (кожных, назальных и др.) проб у пациента [95, 138].

Поллен. Оплодотворяющие клетки высших растений называются полленами; переносимые насекомыми (entomophilus) или ветром (anemophilus), они попадают на рыльце. С аллергологической точки зрения значение имеют главным образом анемофильные поллены, потому что они в значительно большем количестве попадают в воздух и с ветром переносятся на расстояние сотен км. Находящиеся в большом количестве вблизи жилых помещений цветы, опыляемые насекомыми, также могут sensibilizировать (например, роза, акация) [95].

Морфология. Диаметр поллена 10-100 мкм. Он обладает толстой наружной (exine) и внутренней (intine) стенкой. В центре имеется протоплазма с двумя ядрами. Его наружная поверхность, в зависимости от вида, гладкая, шероховатая или же колкая. Видны еще борозды, бугры, а также поры; через последние осуществляется оплодотворение. Поры покрыты прозрачной перепонкой или – в случае травы – чечевицеобразной пластинкой (operculum). Поры во многих случаях выступают (aposis). На основании этих характерных особенностей ботаники, исходя из морфологической картины поллена, могут установить, от какого растения он происходит [98].

Каждый регион имеет свой «полленовый календарь», зависящий от климата и от растительного мира. Однако в зависимости от упомянутых метеорологических факторов, от более пышного роста растений, от направления ветров ежегодно отмечаются колебания, особенно в Карпатском бассейне, находящемся под различными климатическими воздействиями. Институты гигиены многих стран ежедневно регистрируют число полленов, которые они собирают на глицерин-желатиновой пластинке, вращающемся диске или в воронке. Дождливая погода, как правило, благоприятствует развитию растений и образованию полленов. Одновременно с этим освобождение полленов в преобладающем большинстве случаев происходит утром, в солнечную погоду; оно может быть особенно значительным при ветре [91].

Определение числа полленов возможно двояким путем:

1. Гравиметрическим способом (Durham). Две горизонтальные пластинки, на нижней имеется предметное стекло, покрытое глицерин-желатином. Спустя 24 часа под микроскопом исследуется участок в 1-6 см.²

2. Волюметрический метод (Hirst). Вертикальное крыло поворачивает в направлении ветра предназначенную для определения часть, и при помощи мотора насасывается ежеминутно по 10 л воздуха на предметное стекло, вращающееся со скоростью 2 мм/час. Суточное осаждение измеряется исследованием полосы в 0,1 мм [98, 114].

Классификация полленов

Голосеменные

Coniferae (хвойные растения)

В Альпах они встречаются в очень большом количестве, но из-за размеров полленов лишь редко вызывают аллергию дыхательных путей. Относящийся к семейству кипарисовых можжевельник и кипарисы из-за малой величины полленов чаще вызывают аллергию.

Гнездоплодные, однодольные

Gramineae (злаки)

Цветок травы покрыт пленкой зеленого цвета. Внутри его развиваются поллены, размещаясь в ряд в капсуле пестика. Попадая на

поверхность в ходе созревания, гирлянда обеспечивает связь с цветком. В характерное для данного вида время гирлянда очень быстро растёт: за 20 сек она приобретает длину 15 мм. Из этих капсул, висящих длинными гирляндами, под влиянием небольшого ветра, при соприкосновении с ногами, во время сенокоса поллены легко отделяются в больших массах. Они наиболее важны с точки зрения аллергии дыхательных путей. В Венгрии имеются многочисленные их виды, но все они содержат четыре общих антигена в различных соотношениях. Исключением является сухолюбивая звездчатка (*Cynodon dactylon*), антигенность которой отличается от таковой перечисленных растений. В эту ботаническую группу входят и зерновые культуры, но только поллены ржи могут вызвать болезнь дыхательных путей, остальные из-за своих больших размеров (свыше 100 мкм) являются безвредными. Поллинаяция травы имеет место в мае-июне, может продолжаться до середины июля. Звездчатка, однако, может зацвести и раньше, и при влажной погоде полленовый сезон может протянуться до конца сентября.

Кукуруза (*Zea mays*). При крупнохозяйственном культивировании образует большое количество полленов.

3. Гнездоплодные, двудольные

Juglandaceae (ореховые). Аллергия, вызванная полленом ореха, представляет исключение.

Salicaceae (ивовые). *Salix* (ива). С точки зрения аллергии не имеет значения, имеет липкий поллен.

Populus (тополь). Большое количество поллена получается от тополя, но его поллиначионный период короток. Может вызвать астму уже в детском возрасте.

Betula pendula (береза). В Венгрии не имеет большого значения. В Северной Европе это наиболее важный вызывающий астму поллен.

Corylus avellana (орешник), *Alnus glutinosa* (ольха). Эти два растения наиболее рано (уже в конце февраля) образуют сережки и поллены; редко вызывают аллергические симптомы.

Carpinus (граб). Аллергия, вызываемая его полленом, встречается в порядке исключения.

Fagaceae (буковые).

Fagus (бук). Значение не доказано.

Quercus (дуб). В горных районах в виде исключения вызывает аллергию.

Ulmaceae (вяз). Аллергизирует только потенциально.

Oleaceae (оливковые)

Fraxinus (ясень). Редко встречается аллергия.

Ligustrum vulgare (берючина). Опыляющийся насекомыми кустарник, но и в отношении к нему встречается аллергия.

Platanaceae (платановые). Во Франции часто вызывают астму. В Венгрии из-за редкости платана – только в исключительных случаях.

Acegae (кленовые). Аллергия дыхательных путей встречается в исключительных случаях.

Tiliaceae (липовые). Липа опыляется насекомыми, но в конце мая в исключительных случаях имеет место аллергия дыхательных путей.

Cyperaceae (осока). *Juncaceae* (ситник). Опыляющиеся с помощью ветра растения, но их роль в возбуждении болезни, неизвестна.

Cannabaceae (конопля). В августе число полленов может быть большим, в случае хранения большого количества конопли она вызывает и аллергию дыхательных путей.

Urtica (крапива). Вытяжка полленов сравнительно часто дает положительную кожную реакцию, но неизвестно, не возникает ли она за счет неспецифического освобождения гистамина [251].

Plantaginaceae. *Plantago lanceolata* (ланцетный подорожник), по литературным данным, часто вызывает сенной насморк.

Polygonaceae. *Rumex acetosella* (щавель). Его поллен может встречаться в большом количестве, у взрослых вызывает сенной насморк.

Rosaceae. В этом семействе важнейшими растениями являются цветы фруктовых деревьев и роза; последняя и в детском возрасте может вызвать сенсibilизацию.

Leguminosae. *Robinia pseudoacacia* (акация). Опыляется посредством насекомых, но в Венгрии она встречается вблизи домов в таком большом количестве, что при ее цветении отмечается ингаляционная сенсibilизация и бронхиальная астма.

Chenopodiales. Ряд относящихся сюда видов вызывает аллергию дыхательных путей, главным образом, летом и ранней осенью; это растения, опыляющиеся с помощью ветра. *Chenopodium* (марь), *Amarantus retroflexus* (пролесник) и *Kochia scoparia* (индийское просо).

Compositae (сложноцветные). Это наиболее развитые растения, характерно, что у них сложные соцветия, содержат не одно, а большое число рыльцев. К этому семейству относится больше десяти тысяч растений. Среди них только несколько опыляются с помощью ветра, они и сенсibilизируют в особенно большой мере. По отношению к переносимым насекомыми полленам сенсibilизация более частая, чем в случае остальных видов растений. Причиной этого, вероятно, является то, что на вид единственный цветок состоит из многочисленных пыльников и рыльцев и, таким образом, образует значительно больше поллена.

Дикая конопля (*Ambrosia artemisiifolia*). В этиологии приступов астмы, наступающих ранней осенью, в Восточной Европе важно

считаться с амброзией. Она растет на строительных площадках, по обочинам дорог. Потребность во влаге у нее небольшая, но высокое содержание азота в почве способствует ее распространению. Первоначально этот сорняк обитал только в Америке, но после второй мировой войны вместе с поставками зерновых для американских войск семена попали в Европу. В Соединенных Штатах Америки в августе-сентябре это растение вызывает у значительной части (около 5%) населения *аллергический ринит и астму*, имеющие характер эпидемии. Единственное растение образует 8 млрд. полленов. В США ежегодно образуется 1 млн. тонн этого поллена. В результате изучения сенного насморка, возникающего в связи с массовой инвазией поллена в виде эпидемии, стало возможным выяснить патомеханизм аллергических болезней дыхательных путей и провести точный контроль за успешностью лечения.

Artemisia vulgaris (полынь). Встречающееся в наибольшем количестве, опыляющееся ветром споровое растение, относящееся к семейству Compositae; как таковое может вызвать астму детского возраста, сезон которой приходится на август-сентябрь.

Опыляющиеся насекомыми гнездовые растения Compositae. По уже упомянутым причинам на практике они чаще вызывают сенсibilизацию дыхательных путей, чем прочие растения, опыляющиеся насекомыми. По нашему опыту, в Венгрии следующие виды могут вызывать аллергию дыхательных путей: *Aster* (астра), *Dahlia* (георгин), *Chrysanthemum leucanthemum* (поповник), *Taraxum officinale* (одуванчик), *Solidago* (золотарник), *Beilis perennis* (маргаритка многолетняя), *Helianthus annuus* (подсолнух) [42, 60].

Грибки очень распространенные, в большинстве своем невидимые невооруженным глазом, не содержащие хлорофил низшие растения. Аналогично полленам они в очень большом числе попадают в воздух вне квартир и в сырых домах с земляным полом. При вдыхании их в большом количестве они, как и поллены, могут вызвать аллергические симптомы, чему способствует и то обстоятельство, что их споры несколько меньше, чем поллены (3-70 мкм). Ингаляционная сенсibilизация грибковыми спорами редко наблюдается сама по себе; как правило, она существует наряду с аллергией по отношению к домашней пыли.

Грибки все являются аэробными, для своего развития они нуждаются в погибающем растительном веществе, в углеводах и в соответствующей влажности (65-80%). Некоторые виды, однако, растут и в случае засухи в тенистых влажных местах, в ходе их собственного обмена также освобождается вода. Они жизнеспособны в различных температурных условиях; температурный оптимум некоторых термофильных видов около 56° С [93, 98].

Источники грибковых спор

1.«Вне дома». На гниющих, погибающих или высыхающих растениях грибки могут развиваться в большом количестве. Такие условия - за исключением зимнего времени – всегда имеются в болотистых, пойменных местах начиная со времени созревания культурных растений (июнь) до начала ноября и в областях сельскохозяйственного производства, особенно если отбросы растений длительное время остаются лежать. Глинистая, влажная почва благоприятнее для грибков, чем песок.

На попадание грибковых спор в воздух влияют многочисленные факторы. Некоторые из них могут вымывать только осадки, так как они находятся в мукоидном веществе (*Fusarium*, *Pullularia*, *Phoma*). Другие споры отделяются от мицелия сухим воздухом, сильным ветром (*Rhizopus*, *Penicillium*, *Alternaria*, головня). Первые выпускают больше спор в результате образования росы, особенно ночью, а последние – днем.

2.«В доме». В сырых квартирах имеются условия жизни для грибков, и в воздухе таких помещений в значительно большем количестве обнаруживаются споры. Накопившийся мусор, пищевые остатки и соломенные тюфяки также создают благоприятные предпосылки для грибков. В таких случаях приступы удушья у астматических больных часто рецидивируют, но у этих же больных в других условиях, в здоровых квартирах симптомы не наступают. В жилых помещениях паразитируют, главным образом, грибки *Penicillium*, *Mucor*, *Rhizopus*, *Aspergillus*.

Зигомицеты (*Mucor*, *Rhizopus*) практически растут только в сырых квартирах, в гниющих овощах и фруктах, в хлебах и в теплицах. В случае такой аллергии нормализация жилищных условий сама по себе достаточна для прекращения симптомов.

Сезонность. Лишь немногие грибковые споры имеют, наподобие образованию полленов высших растений, сезонный максимум; инвазия грибковых спор появляется весьма различно. В странах с умеренным климатом количество грибковых спор значительно повышается сначала в апреле, максимума оно достигает в июне и в конце октября или в начале ноября. Оба максимума совпадают с максимумом числа детей, поступающих в стационар с астматическим статусом. Обычно раннее весеннее тепло способствует быстрому повышению числа спор, как и ветер после первых осенних заморозков.

Строгую сезонность показывают виды *Ustilago* (головни), так как они являются паразитами высших растений (хлебов, кукурузы). При созревании культуры споры головни попадают в воздух. В меньшей мере проявляется осенний максимум *Fusarium*; апрельский и

ноябрьский максимум *Penicillium* и *Aspergillus*; июньский и ноябрьский максимум – *Alternaria* [44].

Задачи борьбы с грибковой аллергией. В случае установления грибковой аллергии нужно стремиться к устранению грибов в квартире. Наиболее важно переселить больного в сухую квартиру. Хранящиеся растительные вещества, а также мотор холодильника, декоративные растения, гнилое дерево, шерстяной ковер, редко морская трава также могут содержать много грибов. В случае влажного воздуха после многолетнего пользования грибки могут находиться также и в подкладках мебели из пенопласта. Концентрация грибов вне помещений более низка только в высоких горных районах и в пустыне, но в пещерах она не меньше [188].

Исследование грибковой флоры воздуха

1. На пластинках с глицериновой желатиной наподобие полленов обнаруживаются также грибки, и, таким образом, можно установить изменение их суточного количества. Трудность представляет то, что нелегко отличать одноклеточные грибки от круглых неорганических телец. Установление видовой принадлежности почкующихся форм на пластинке невозможно. Некоторые спорогенные грибки на вид характерны, и их легко распознать, например: *Mucor*, *Alternaria*, *Fusarium*, *Aspergillus*. Некоторые споры (головни, *basidiomycetes*) видны только на пластинке, а на питательной среде не выращиваются.

2. На агарной пластинке Сабуро падающие грибки растут, образуя характерные, идентифицируемые колонии, за исключением вышеуказанных видов. При помощи такого выращивания можно установить, какие грибки атмосферные. Пластинки, однако, могут быть экспонированы только на протяжении 15-20 минут, таким образом, мы не получаем сведений относительно меняющегося в значительной мере в течение дня количества грибов и соотношения видов. Установление характера грибковых колоний проводится после микроскопического исследования органов размножения; если на пластинке Сабуро нет спорообразования, то можно грибки пересеивать на специальный агар (с кукурузной мукой). Все грибки окрашиваются грамположительно [102].

Микологический перечень

Phycomycetes. Эта группа отличается от остальных мицелиальных грибов тем, что между клеточными ядрами, находящимися в гифах, нет клеточной перепонки. Сюда относится большинство грибов, размножающихся на хлебе. Они могут присутствовать в большом числе и в домах с земляным полом.

Mucoraceae. Mucor, Rhizopus. Колонии растут быстро, они сливаются и обладают очень многими протягивающимися в воздух гифами. Спорохранилища (круглые спорангии) возникают на стебельчатом образовании (спорангиофоре). Гифы *Rhizopus* развивают

также и корнеподобные образования. Между обоими видами имеется антигенное родство. Диаметр отдельных спор 3-6 мкм. В силосе они встречаются часто. С улучшением жилищных условий встречаемость вызванных ими аллергий быстро уменьшается.

Absidia. Образует бледно-серые плотные колонии, живет в зернохранилищах, силосе.

Ascomycetes. Для них характерно, что они хорошо выращиваются на питательных средах; грибок обладает почкующейся, неполовой и половой формами размножения. Половые споры растут в мешкоподобном образовании (ascus). Органом неполового их размножения является конидий.

Chaetomium. Грибок образует быстро растущие зеленоватые колонии. На перитеции имеется отверстие, окруженное волосоподобными образованиями, споры выталкиваются через него. Грибок расщепляет целлюлозу, поэтому он может прожить также и на морской траве и на хлопке.

Плесневые грибки. Aspergillus. Убиквитарный грибок, обнаруживается и внутри квартиры. Споры лучеобразно расположены на шарообразной конидиофоре в конце гифа. Факультативно патогенный грибок: размножаясь в легких, он может вызвать пневмонит (аспергиллез), астматический бронхит.

Заслуживает внимания, что образующий желтые колонии *Aspergillus flavus*, а также некоторые виды фузария образуют токсические продукты обмена веществ – афлатоксины, вызывающие острый отек слизистой оболочки, некроз эпителиальных клеток и смерть, а при длительном приеме малых доз – рак печени.

Penicillium. Это также имеющий большое значение грибок, встречающийся внутри и вне помещений; имеется много его видов. Характерны в его конидиях кистевидные разветвления, в конце которых имеются образующие споры *фиалиды*. Колонии, как правило, тонкие, зеленые. В большом количестве они находятся в сырах рокфор и камамбер. В спорах нет сходной с пенициллином конфигурации, последние образуются некоторыми его видами лишь как продукт обмена веществ. Однако, как мы установили, в некоторых случаях астматического бронхита, продолжительно леченного преднизолоном и антибиотиками, этот грибок, паразитируя в дыхательных путях, может вызвать пенициллиновую аллергию. *Penicillium* (плесневый грибок) часто встречается и в городах, в больших массах растет на винограде, на лимонах, на текстильных тканях, на кукурузе, а также на съедобных грибах.

Raecilomyces. Образует белые, ржавого цвета или цвета хаки колонии; под микроскопом он похож на *Penicillium*. В исключительных случаях грибок алергизирует.

Scopulariopsis. Растет на поверхности сыров, мяса. Его колонии желтые, конидии также могут быть спутаны с таковыми *Penicillium*, но аллергию он вызывает только в исключительных случаях.

Несовершенные грибки (*Fungi imperfecti*). Эти грибки характеризуются тем, что у них нет полового спорообразования, часто они образуют только нетипичные почкующиеся формы.

1.Sphaeropsidiales. Шаровидные или бутылковидные образования (рус – *nidium*). Сюда относятся *Phoma*. Эти грибки паразитируют в земле и на листьях. Через овальное, коричневого цвета отверстие пикнидия в сырой среде удаляется закрытый в слизистую массу конидий. При сырой погоде встречаются аллергические симптомы дыхательных путей. Паразитирует на свекле, шпинате и помидорах.

2.Melanconiales. Образуют подушкообразные колонии (*acervuli*). На коротком стебле растет конидий. Аллергию не вызывает.

3.Moniliales. Конидии растут не в характерном для вышеуказанных двух групп образовании. Сюда относятся многочисленные виды грибов.

а) *Mucedinaceae*

Candida. Очень распространенный в растительном мире вид грибов, но он является жизнеспособным и в пищеварительном тракте и на коже человека; как правило, обнаруживается в кале. Грибок может вызвать как ингаляционную, так и инфекционную аллергию. Колония белого или желтоватого цвета, но не блестящая. Грибок образует почкующуюся форму и псевдомицелий, на агаре с кукурузной мукой под микроскопом видно характерное образование хламидоспоры. Его выявление необязательно имеет причинную связь с существующей болезнью. С аллергологической точки зрения его полисахаридная фракция вызывает кожную реакцию раннего типа, что делает вероятным наличие аллергии. Вызывает базофильную деградацию, но специфическим исследованием IgE выявить сенсibilизацию кандидой до сих пор не удалось. Вызываемая с белковой фракцией клеточная реакция замедленного типа означает лишь перенесение инфекции. У большинства детей реакция положительна. Упорная инфекция кандидой может быть последствием длительного лечения антибиотиком, но в других случаях она может навести на мысль о наличии иммунного дефекта.

Geotrichum. Сапрофит, часто присутствующий и в кишечном тракте здоровых лиц, аллергия встречается только в исключительных случаях. Для него характерны белые, более сухие колонии и образование цилиндрических артроспор.

Monilia sitophila. Встречается в больших количествах в хлебопекарнях и в мельницах. Быстро растет, колонии розовые. Аллергия встречается только в исключительных случаях.

Cephalosporium, Verticillium, Trichoderma. Грибки, живущие в сырой земле. Аллергия встречается только в исключительных случаях.

Botrytis, Trichothecium. Колонии вначале белые, шерстеподобные, конидий имеет форму грозди винограда. Живет в гнилых овощах, редко вызывает аллергию дыхательных путей. *Botrytis* в особенно больших массах обитает на поверхности картофеля и огурцов.

б) *Dematiaceae*

Torula (криптококк). Известна почкующаяся форма и спора, гифов не образует. Может вызвать заболевание нервной системы, но не на аллергической почве.

Pullularia. Очень распространенный в земле и на растениях грибок. Старые колонии имеют темно-серый цвет. Образует бластоспоры. Вне помещения, плавающая в воздухе, может вызвать ингаляционную аллергию. Этот вид грибков часто образует колонии плесневых грибков, растущих на сырых стенах домов.

Cladosporium (Hormodendrum). Образует темно-зеленые пыльного вида колонии. Под микроскопом видны артросторы. Обычно этот грибок находится в наибольшей концентрации в воздухе вне помещений. Концентрация спор и в крупных городах может достигнуть 30000 м³. Из-за своей значительной холодостойкости размножается и на охлажденных пищевых продуктах. В наибольших массах обитает на гниющей траве и на листьях.

Helminthosporium. Образует очень длинные (60-130 мкм) сигароподобные конидии. Паразитируя в больших массах на гниющей трухе зерновых, на листьях, на гниющих растениях, часто вызывает аллергию. Сезон – в сентябре.

Alternaria, Stemphilium. Растительные паразиты, живут в первую очередь на листьях, размножаются и попадают в воздух после уборки урожая зерновых и кукурузы. На глицериновой пластинке хорошо распознаются характерные коричневые большие конидии. Аллергия дыхательных путей встречается с осенней сезонностью.

в) *Tuberculariaceae*

Epicoccum. Образует белые колонии, воздушные гифы и конидии диаметром 20 мкм, коричневого цвета, состоящие из нескольких клеток. Аллергия встречается только в исключительных случаях.

Fusarium. Образует одноклеточный микроконидий и характерный большой конидий формы банана. Грибок образует белые колонии, но плавающие в воздухе споры в малой степени склонны к росту. Грибок часто вызывает аллергию дыхательных путей; живет в

виде сапрофита на отбросах зерновых культур, бананах и прочих растениях.

Sporobolomyces. Живет главным образом в почкующейся форме, образует бледно-красные колонии. Обнаруживается на траве, на гниющих растениях, в первую очередь во влажной среде, в закрытых лесах, на берегах рек и озер; в кемпингах является существенным аллергизирующим фактором. Его особенностью является то, что он попадает в воздух главным образом ночью, сезонность у него летняя, концентрация меняющаяся, может быть очень большой ($30000/\text{м}^3$).

Basidiomycetes. Это растущие в колонии (basidium), размножающиеся также и половым путем грибки, которые на питательной среде не могут быть выращены.

а) *Homobasidiomycetes*. Сюда относятся съедобные и ядовитые грибы с большим плодовым телом. Аллергию дыхательных путей вызывает только *Merylius lacrimans*, разрушающий встроенное в здание дерево.

б) *Heterobasidiomycetes. Uredinales*. Это грибки со сложным жизненным циклом. Покоящаяся спора может быть распознана на пластинке, она имеет величину в 25-30 мкм. Аллергологическое значение их не выяснено.

Ustilagines (головневые). На зерновых наблюдается в виде черной окраски. При уборке урожая зерновых и кукурузы в большом количестве может попасть в воздух с пылью. Споры с игловатой поверхностью распознаются на глицериновой пластинке. Грибок может вызвать сезонную астму [102, 234, 243].

Водоросли

Содержащие хлорофилл одноклеточные или многоклеточные растения. Живут в стоячих, в проточных водах и в море. В США описана подтвержденная кожными и провокационными пробами сенсibilизация [44].

Прочие растительные продукты

В текстильной промышленности используются многочисленные вещества растительного происхождения, однако они только в исключительных случаях вызывают аллергию (хлопок, лен, конопля), поэтому в целях элиминации рекомендуется пользование этими тканями. В отношении табачного дыма также только весьма редко наблюдается аллергия. Раздражающее действие табачного дыма является механическим. Различные виды сельскохозяйственной растительной пыли же могут быть вредными, хотя у них состав настолько комплексный, что неизвестно, какой их фактор аллергизирует. Наиболее важные из них:

Амбарная пыль. Она содержит размельченные зернышки различных зерновых культур, грибки, мусор животного происхождения;

часто вызывает ингаляционную сенсибилизацию. Кожная реакция на пыль амбаров показывает связь с положительностью реакции по отношению к *Ascaris siro* (мучному клещу).

Сено. Получаемый из травы корм для скота. Травяной антиген в значительной мере деградирован, более значительным является сенсибилизирующее действие лучистых грибов, вызывающих «созревание» сена (*Thermopolyspora*) [68].

ЗНАЧЕНИЕ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ В ВОЗНИКНОВЕНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

На формирование и течение БА у детей существенное влияние оказывают преморбидные факторы. Развитию этого заболевания прежде всего способствует наследственная предрасположенность к аллергическим и псевдоаллергическим реакциям. По механизму реализации генетических факторов аллергические заболевания относятся к полигенным формам болезней с наследственным предрасположением. Участие генетических факторов в механизме развития БА подтверждается результатами клинико-генеалогического метода обследования. По данным И. И. Балаболкина (1985) и других авторов, наследственное отягощение аллергическими заболеваниями и реакциями среди родственников больного ребенка встречаются в 67 % случаев. По данным литературы, наследственная предрасположенность выявляется у детей с атопией в 76 % случаев. Считается, что если аллергические заболевания имеются у обоих родителей, то риск развития аллергии у ребенка составляет – 75 %, а если аллергия только у матери, то – 50 %; у отца – 30 % [10, 11, 101].

Следует подчеркнуть, что наследуется аллергический статус, но не бронхиальная астма. БА, как и другие аллергические заболевания, имеет доминантный тип наследования с неполной пенетрантностью патологических генов. Предполагается, что наследование атопии связано с генами, ответственными за гиперпродукцию IgE на фоне недостаточности Т-супрессоров, что в свою очередь, обусловлено нарушенной функцией Ir-генов. На частоту БА влияет HLA-фенотип антигенов гистосовместимости. У носителей некоторых этих антигенов (HLA-A1, A3, B7, B8, DW2 и др.) БА, как и другие аллергозы встречаются чаще. Другие формы БА (неатопические) наследуются по аутосомно-рецессивному типу через индивидуальные особенности нейро-эндокринной регуляции или патофизиологические реакции, в том числе опосредованные иммунологическими механизмами. Обилие наследственных причин извращения физиологических реакций

адаптации, защиты и нарушения обмена веществ первичного происхождения объясняет гетерогенность больных БА у детей [11, 14, 63, 181, 272, 354].

РОЛЬ ВОЗРАСТНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ ДЫХАНИЯ У ДЕТЕЙ В РАЗВИТИИ АСТМЫ

Возрастные особенности органов дыхания у детей, имеющие отношение к бронхиальной астме, касаются прежде всего средних и нижних дыхательных путей. Так, слизистая оболочка трахеи и бронхов у детей богато кровоснабжается, покрыта тонким слоем слизи, которая движется со скоростью примерно 1 см/мин. В бронхиолах движение слизи более медленное – до 0,1-0,3 см/мин. Мышечные и эластические волокна развиты слабо по сравнению со взрослыми, сопротивление к спадению бронхов также меньше и лишь к 12-13 годам увеличивается до уровня взрослого человека. Относительная узость просвета бронхов, нежность строения слизистой оболочки, медленное продвижение слизи способствует возникновению частичной или даже полной обструкции при любых воспалительных заболеваниях, антигенных стимуляциях неинфекционного происхождения. К этому следует добавить особенности трахеальных и бронхиальных рефлексов, которые отличаются нестойкостью и быстрым развитием запредельного торможения. Совокупность анатомо-физиологических особенностей органов дыхания объясняет представление о низкой проходимости дыхательных путей у детей по сравнению со взрослыми, причем чем младше ребенок, тем проходимость хуже, а в случае длительного контакта с астмогенными аллергенами (примерно с середины периода раннего детства) начинает прогрессивно нарастать астматический компонент. Далее, у детей отмечается более выраженная склонность к нарушению структуры дыхательного акта, дискоординация функций дыхательных мышц [38, 53, 92, 354]. В нормальных условиях сокращение и расслабление мышц точно координировано во времени. У детей при даже незначительной интоксикации любого происхождения: токсического, аллергического, инфекционного, при изменении метаболического статуса может нарушаться функция отдельных мышечных пучков и дыхательных мышц. Сокращение или расслабление мышц начинается преждевременно или запаздывает, а иногда наблюдается обратное явление: вместо расслабления сокращение. Появляется «паника» дыхания. Повторяющиеся подобные состояния индуцируют развитие приступов удушья, которые вначале могут быть не аллергическими. Важная особенность формирования БА у детей –

это наличие врожденной гиперреактивности бронхов. Это состояние чаще всего является выражением наследственного индивидуального статуса ребенка и встречается чаще, чем у взрослых. Гиперреактивность бронхов – это базис, на котором формируется в будущем БА [2, 45, 338].

При аллергических болезнях роль исследования дыхательной функции заключается в:

- а) определении типа и степени расстройства дыхания;
- б) определении реактивности бронхов по отношению к чужеродным веществам, медиаторам, аллергенам;
- в) оно является составной частью клинико-фармакологических исследований;

- г) при его помощи проверяется эффективность лечения (с помощью изучения непосредственного действия бронхорасширителей, а также побочных действий);

- д) исследование защитного действия медикаментов в ходе профилактического воздействия (гипосенсибилизации, применения динатриевого хромогликата, кетотифена и др.) и регистрация изменения реактивности бронхов при этой же терапии [3].

В детском возрасте формирование физиологических, т.е. нормальных величин – помимо упомянутых методических вопросов – зависит от многочисленных факторов развивающегося организма. На физическое развитие влияют, кроме факторов питания и социальных факторов, также и географические, этнические и другие условия.

В детской популяции в социально и промышленно развитых странах нормальные величины спирометрических результатов являются функциями поверхности тела и – косвенно – роста ребенка. В неблагоприятных условиях, очевидно, плохая упитанность влияет на состояние дыхательной мускулатуры, бронхов и на клеточное дыхание. Возможно, что в таких случаях нужны другие нормативы. Исследования проводятся прежде всего спирометрическим методом [56, 103].

Физиология и патофизиология

Объемы (емкости) легких.

Максимальная емкость легких (TLC) включает в себя несколько объемов и емкостей. Ее основные два составных фактора – *жизненная емкость легких (VC)* и остающийся в легких после максимального выдоха *остаточный воздух, или объем (RV)*. С практической точки зрения важна главным образом изолированная оценка этих двух главных компонентов, так как они могут изменяться и в противоположном направлении.

Под *жизненной емкостью легких* (VC) подразумевается то количество воздуха, которое больной после максимального вдоха может максимально выдохнуть. VC состоит из следующих частей:

Под *резервным объемом вдоха* (IRV) подразумевается максимально вдыхаемый объем, исходя из состояния вдоха при спокойном дыхании.

Объем вдоха при спокойном дыхании (TV, tidal volume) это объем, которым воздухообмен осуществляется автономной регуляцией.

Резервный объем выдоха (ERV), это максимально выдыхаемое количество воздуха, исходя из состояния выдоха при покое. Последние три фактора являются, таким образом, составными частями жизненной емкости.

Две дальнейшие важные емкости:

Емкость вдоха (IC), это то количество воздуха, которое, исходя из нормального состояния выдоха (в противоположность резервному объему вдоха), больной может максимально вдохнуть. Она включает в себя резервный объем воздуха (IRV) и объем вдоха (TV). Иными словами, жизненная емкость состоит из *емкости вдоха* и из *резервного объема выдоха* (ERV).

Остаточная функциональная емкость (FRC) является количеством воздуха, остающегося в легких после спокойного выдоха (resting expiratory level), она, таким образом, состоит из резервного воздуха выдоха (ERV) и из остаточного воздуха (RV).

При расстройствах дыхания обструктивного типа уровень спокойного выдоха повышается.

Из перечисленных параметров в выявлении патологии дыхания, безусловно, наибольшее значение имеет жизненная емкость (VC) и функциональная остаточная емкость (FRC), включая в последнюю также и остаточный воздух (RV).

Жизненная емкость (VC) является наиболее давно изученным классическим фактором дыхательной функции. Резервный объем выдоха (ERV) в норме составляет обычно 25 % жизненной емкости.

В процессе роста ребенка меняется связь объемов и емкостей с возрастом и размерами тела. По данным литературы, наиболее тесная корреляция имеется с длиной тела. Степень разброса вокруг регрессионной прямой, однако, значительна, поэтому при установлении нормальных данных необходимо учитывать разброс, соответствующий 2 SD. Так как вариационный коэффициент VC равен $\pm 13\%$, о достоверно патологических величинах можно говорить только при отклонении больше, чем на 26% от вычисленной средней величины. Кроме того, имеется разница между данными исследования мальчиков и девочек.

Наконец, нужно учитывать измеренное суточное колебание при тождественном состоянии и при тождественной технике, которое у здоровых детей составляет 3,3-4,8%.

Жизненная емкость (VC) уменьшается в первую очередь при расстройствах дыхания рестриктивного типа, при обструктивном расстройстве, поэтому при бронхиальной астме данные предоставляют меньше информации, так как объем, установленный у астматических больных неограниченным по времени измерением (независимо от скорости тока), может быть пониженным, нормальным и даже повышенным.

Жизненная емкость легких много потеряла из своего традиционного значения уже и потому, что требующиеся для ее определения концентрация внимания и усилия затрудняют оценку из-за раньше наступающего у детей утомления. Тяжелое клиническое состояние или полностью исключает возможность проведения исследования или же приводит к неправильному результату.

На основании всего этого важное диагностическое значение VC имеет прежде всего при наблюдении за прогрессированием нейромускулярных болезней (параличей), рестриктивных легочных процессов (фиброзов) и опухолевых процессов грудной клетки, где серийное измерение предоставляет ценную информацию о прогрессировании болезни.

RV и FRC предоставляет значительно более важные сведения при обструктивных состояниях. Так как для их измерения не требуется проведения детьми утомительных упражнений, мы получаем этим способом наилучшие воспроизводимые результаты.

Для бронхиальной астмы характерно, что уровень выдоха при покое повышается, так как RV и FRC большие. Иными словами, легкие вздуты и даже в свободном от приступа состоянии это может достигать 200 % нормы. Соотношение RV/TLC в норме 24 ± 5 %; при астме это может повышаться свыше 50 % в результате значительного повышения RV.

Изменение FRC под влиянием бронхорасширителей зависит от следующих обстоятельств: если открываются закрытые дыхательные пути, то FRC будет больше, если же расширяются те дыхательные пути, которые остались открытыми, FRC уменьшится.

Как FRC, так VC, а также TLC достоверно большие в норме у мальчиков, чем у девочек [56, 338].

Скорость тока воздуха

Важнейшим параметром выявления обструктивного расстройства дыхания является сопротивление току воздуха в

бронхиальных дыхательных путях (R_{aw}). В теоретической модели с ламинарным током воздуха эта величина указывает на то, какая разница давления (в см водяного столба) между атмосферой и альвеолами вызывает в дыхательных путях ток воздуха в 1 л/сек.

Из вышеуказанных факторов скорость тока воздуха может быть определена просто, но разница альвеолярного давления даже при наличии сложного оборудования может быть приблизительно установлена только методом расчета.

Поэтому издавна существует стремление на основании одной *скорости тока* воздуха делать выводы относительно сопротивления току воздуха. Теоретически это, однако, было бы возможно, только если больной был бы в состоянии в ходе дыхания *поддерживать определенное альвеолярное давление*. Это «определенное давление» на практике, по сути дела, является максимально возможным альвеолярным давлением; иными словами, больному предлагается после глубокого вдоха с возможно большей скоростью напрягаясь провести выдох для точного определения сопротивления.

Кондуктанс: G_{aw} . Пропускающая, ведущая воздух способность дыхательных путей. Формула: $1/R_{aw}$, т.е. обратная величина сопротивления току воздуха. У здоровых лиц частное, образуемое функциональной остаточной емкостью (FRC), является постоянным; величина равняется $0,193 \pm 0,044$ л/сек/см водяного столба. Значение определения G_{aw} , т.е. кондуктанса, заключается в том, что его частное, образуемое максимальной емкостью легких (TLC), является, наиболее чувствительным показателем мышечного тонуса и ширины крупных легочных путей. Поэтому успешность лечения бронхорасширяющими средствами у астматиков лучше всего показывает повышение коэффициента G_{aw}/TLC .

Из всего этого следует, что значительно более важными, чем статические объемы, являются данные тока воздуха в дыхательных путях, которые при помощи более сложных методов приводят к точному определению сопротивления [81].

Максимальные токи воздуха.

Жизненная емкость, проведенная максимальным током воздуха (форсированная жизненная емкость) (FEV, forced expiratory volumen) заключается в определении первого производного объема, т.е. скорости, в данном случае скорости тока воздуха. Объемы VC и FEV у здоровых, хорошо сотрудничающих лиц должны быть тождественными. При обструктивных состояниях, однако, главным образом при эмфиземе, в ходе этого маневра внезапно увеличенное давление в грудной полости сдавливает потерявшие свою эластичность малые дыхательные пути, и часть воздуха задерживается в грудной клетке в конце максимального выдоха (trapped air), и в результате этого FEV будет меньше, чем VC.

Скоростью тока воздуха является, таким образом, объем, отнесенный к единице времени.

FEV_{1,0}. Величина форсированной жизненной емкости за первую секунду выдоха – приводится как объем, под которой, однако, подразумевается средняя скорость во время первой секунды (л/сек). Это наиболее часто применяемый параметр тока воздуха, на который – главным образом в начальном отрезке – влияет целый ряд технических обстоятельств.

MEFR (maximum expiratory flow rate). Скорость тока (E₂₅₋₇₅), определенная во второй и третьей четверти форсированной жизненной емкости (FEV), т.е. на среднем этапе.

Для преодоления проблем, указанных при изложении FEV_{1,0}, Leuallen и Fowler в 1955 г. рекомендовали этот параметр, который, по их мнению, в наибольшей мере свободен от влияния механических факторов аппаратуры и т.д.

MFR E₅₀₋₇₅ – максимальная скорость тока воздуха в третьей четверти форсированной жизненной емкости. Подобное стремление, как было сказано выше, побудило Franklin и Lowell к тому, чтобы дать более точную характеристику скорости тока воздуха.

MEFR (maximum expiratory flow rate) – наибольшая скорость тока, измеряемая в ходе определения форсированной жизненной емкости при выдохе по крайней мере 400 мл.

MIFR (maximum inspiratory flow rate) – вариант вышесказанного при вдохе; для этого, естественно, требуется определение форсированной жизненной емкости при вдохе (FIV).

PEFR (peak expiratory flow rate) – наибольшая скорость тока воздуха при выдохе. Максимально достижимая скорость тока воздуха при выдохе независимо от объема. Она приобретает все большее значение, так как для ее измерения имеется практический, применяемый и у койки больного способ.

FEV_{1,0}/VC = коэффициент Тифно. При определении астматического нарушения дыхания простым методом этот показатель наиболее чувствителен к его изменениям. Нормальная величина – свыше 80 %, более низкая величина, т.е. понижение на 15-20 % по сравнению к исходной величине указывает на обструктивный процесс в дыхательных путях [81, 135].

Механика дыхания

Помимо изложенных выше факторов дыхательной функции (объемы, емкости, скорости тока) наши сведения о дыхательной механике обогащаются новым понятием: физическим понятием *давления*. Под этим подразумевается то *давление, которое на различных*

уровнях требуется для преодоления сил, противодействующих проведению дыхания.

Объем фигурирует во всех трех силовых факторах, в первом – как единица объема, во втором – как ее первое производное (V по времени = скорость), в третьем – как второе производное (V = ускорение).

Так как на практике инертностью можно пренебречь, в дальнейшем мы будем заниматься только вопросом эластанса-комплаенса и резистанса.

Комплаенс (compliance) – это показатель растяжимости, податливости легких – характеризует степень изменения объема при изменении эластического давления на определенную величину. Эта эластичность при введении единицы объема – в перерыве тока воздуха – может быть выражена давлением в плевральной полости $= \Delta V / \Delta P =$ мл/см водяного столба. Из понятия комплаенса вытекает, что он является респираторно-механическим фактором, измеряемым в паузу тока воздуха, т.е. его определение проводится различными объемами дыхания в конце вдоха и выдоха, и в таких условиях можно говорить о величине т.н. *статического комплаенса*. На практике это, однако, главным образом у детей, или не может или только с трудом может быть осуществлено, поэтому проводятся исследования во время спокойного дыхания, и тогда говорится о т.н. *динамическом комплаенсе*. Естественно, и в таких случаях эти данные измеряются на кривых во время моментальных перерывов тока воздуха, т.е. при переходе вдоха и выдоха ($V=0$). Величина комплаенса в детском возрасте растет параллельно с развитием ребенка, растет эластичность легких, и в этом отношении наиболее тесная связь может быть выявлена с длиной тела.

Сопротивление (resistance): составное понятие дыхательной механики; полное респираторное сопротивление, которое, по сути дела, включает в себя сопротивление дыхательных путей, вызванное их просветом (R_{aw}), торакальное сопротивление (R_T), а также сопротивление легких и тканей (R_{LT}).

При бронхиальной астме увеличивается полное легочное (транспульмональное) сопротивление (R_p), главным образом в результате повышения сопротивления в дыхательных путях (R_{aw}). Первое может быть определено при помощи техники определения давления в пищеводе, второе – плетизмографией тела. Повышение транспульмонального сопротивления может быть значительным; при спонтанном или спровоцированном астматическом приступе наблюдается даже повышение нормальных величин на несколько сот процентов. Нормальная величина сопротивления находится в теснейшей корреляции с длиной тела, у детей с возрастом уменьшается, в пожилом возрасте опять увеличивается [81].

Вентиляция и перфузия

При нормальных условиях соотношение этих факторов в легких неравномерно. В области верхушек легких вентиляция – сравнительно большая величина: величина коэффициента больше единицы, в то время как ближе к основаниям легких из-за гидростатических факторов на передний план выступает сравнительная величина перфузии (величина коэффициента значительно меньше единицы). В патологических условиях соотношение может быть патологическим, а по отношению к легким в целом и в пределах этого имеются еще более выраженные региональные сдвиги.

На основании совместного исследования вентиляции и перфузии можно говорить в основном о *двух патологических отклонениях, протекающих в противоположных направлениях*: а) преобладание вентиляции по сравнению с кровообращением, т.е. увеличение альвеолярного мертвого пространства, а также преобладание перфузии в сравнительно плохо вентилируемых альвеолах, с другой стороны, б) здесь действует шунт, повышается венозное смешивание. Эти области обычно называют *slow space*.

Помимо обструктивных факторов неравномерности вентиляции способствует *понижение комплаенса*, который также не является равномерным.

Значительная часть состояний, сопряженных с артериальной гипоксемией, в которых диффузия не понижена в существенной мере, вызвана расстройством распределения вентиляции и перфузии. Астматические расстройства дыхания входят в эту группу [81].

Газообмен в легких

Диффузионная емкость легких. Диффузионная емкость определяет способность прохождения газа из альвеол в эритроциты в легочных капиллярах. На цифровые величины диффузионной емкости влияют методические условия. Наиболее распространенная методика определения диффузионной емкости по СО (обозначаемой D_{LCO}) определяет количество СО как единицу перепада давления между альвеолами и эритроцитами (мл/мин/мм рт. ст.). В диффузионной емкости существуют большие индивидуальные различия (10-30 %). Погрешность воспроизводимости метода составляет около $\pm 8\%$. Нормальная величина для детей: $D_{LCO} = -17,556 + 0,228 * \text{см длины тела}$ [81, 82].

Газы крови и кислотно-щелочное равновесие.

Эффективность внешнего дыхания – вентиляции – отражается в *газовом обмене*, в котором, однако, помимо вентиляции важную роль

играет и легочная перфузия. В более широком смысле содержание газов в крови связано и с состоянием кислотно-щелочного равновесия всего организма и, следовательно, с обменом веществ.

Известно, что многочисленные параметры вентиляции (альвеолярная вентиляция, мертвое пространство, соотношение V_D/V_T , диффузионная емкость, определение R_Q , легочное кровообращение, шунт справа налево) могут быть определены только на основании знания концентрации газов в крови.

При определении вентиляционного статуса центральное место занимает *артериальная кровь*, так как здесь суммируется слагающееся из многих факторов действие дыхания. Поэтому в дальнейшем под газами крови всегда следует подразумевать PaO_2 или $PaCO_2$ и здесь же величину pH и величину стандартного бикарбоната или «basis excess» (BE).

При лечении астматических расстройств дыхания на газы крови стали обращать внимание сравнительно недавно, они стали изучаться значительно позже, чем статические и динамические объемы.

Среди исследований, относящихся к концентрации газов в крови, при бронхиальной астме в детском возрасте особое значение имеет сообщение Weng и сотр., содержащее данные, полученные в результате многостороннего исследования вентиляции на большом числе больных. Основной вывод, который, по существу, совпадает с выводами прочих работ на эту тему: в качестве последствия обструкции (увеличение RV, FRC) *и в бессимптомном состоянии можно измерять* следующие отклонения: низкое PaO_2 , повышенная разница $PaCO_2$ и большее, чем в норме, соотношение V_D/V_T , которое рассматривается как нарушение равновесия между вентиляцией и перфузией.

При приступе астмы эти отклонения более сильны, указанная выше рабочая группа нашла выраженную взаимосвязь между понижением PaO_2 и степенью тяжести приступа. Она же установила достоверную связь между величинами PaO_2 , а также процентной величиной FEV_1 . В отношении последней данные авторов не совпадали, так как, например, Rees, а также Palmer не могли выявить подобной связи.

Таким образом, при астматическом статусе сначала уменьшается PaO_2 , повышение $PaCO_2$ наступает только в поздней стадии, и это уже указывает на угрозу жизни.

Величина pH крови отражает кислотно-щелочное равновесие. При легких и средней тяжести приступах астмы его изменение не связано со степенью обструкции, следовательно, и между PaO_2 и $PaCO_2$ не может быть выявлена корреляция.

В определенной стадии астматического расстройства дыхания некоторые авторы наблюдали *гипервентиляцию*, сопровождающую понижение PaCO_2 . Tsuchiya разделяет это явление на три типа:

- 1.тип гипервентиляции психогенной этиологии,
- 2.смешанный тип,
- 3.тип компенсирующей гипервентиляции.

Определения могут быть проведены и при астматическом статусе, когда у больного невозможно провести обычные исследования, и именно в этой стадии указанные методы имеют особое значение. Таким образом, исследование газов крови стало важной частью диагностики астматического расстройства дыхания и интенсивного лечения больного [81, 135].

Непосредственное определение объемов.

Спирометрия. Это наиболее давно применяемый метод определения объемов и емкостей. При помощи спирометров возможно непосредственное измерение объемов. В зависимости от их конструкции различаются т.н. влажные и сухие типы. Первыми могут быть т.н. *колпачные спирометры* (они имеют цилиндрическую или четырехугольную форму) (Krogh). Конструкторы сухих спирометров руководствовались целью исключить проблемы, возникающие при движении воды, а также бактериальную инфицированность и коррозию аппарата. Наиболее известным аппаратом сухого типа является спирометр Веджа. Подобное стремление привело к созданию спирометров системы «bag in box», при котором в сосуде с твердыми стенками находится эластичный баллон, и при помощи клапана можно отдельно измерять вдыхаемый и выдыхаемый воздух. К группе сухих аппаратов относятся и *газометры*.

Из перечисленных аппаратов наиболее точными являются современные колпачные спирометры. Регистрация изменений объема осуществляется при помощи цилиндра, вращаемого с различной скоростью. При помощи потенциометра, включенного между колоколом, противовесом и шестереночной передачей, возможна также и электрическая регистрация.

Помимо статических объемов этими аппаратами может определяться и вентиляция.

Для проведения оцениваемых измерений требуется соответствующий *навык*. Это особенно важно при исследовании детей. При определении VC за основу берется наибольшая величина. Измерение максимальной респираторной емкости представляет нагрузку для пациента и в детском возрасте не применяется [81, 82].

Определение скорости тока газа

Регистрирующие с соответствующей скоростью спирометры пригодны также и для измерения скорости тока воздуха, но так как спирометры в первую очередь сконструированы для непосредственного измерения объемов, при измерении скорости тока газа нужно считаться с некоторыми неблагоприятными обстоятельствами: при форсированном выдохе при быстром и большом движении колпака может выступать на передний план механическая инерция колпака. Нельзя упускать из виду также и неравномерность действия регистрационной установки и движения цилиндра. Наибольшим недостатком является то, что скорость может быть измерена на графическом изображении только там, где изменение объема равномерное. Экстраполяцией при помощи линейки, прикладываемой к отдельным отрезкам, можно отнести изменение объемов этих отрезков к единице времени. Одним словом, скорость тока газа может быть здесь определена конструированием и расчетами. Сконструирован также и специальный спирометр сухого типа для измерения скорости тока газа (FEV_1) (например, виталограф) [82].

Пневмотахография

Метод, служащий для непосредственного измерения скорости тока газа. Пневмотахограф (Fleisch, 1925 г.) измеряет скорость исходя из того принципа, что при прохождении газа через постоянное сопротивление разность давления – в определенных пределах – прямо пропорциональна скорости. Сопротивление обеспечивается параллельно расположенными трубочками в измерительной головке Флейша, но для этой цели пригодна и тонкая металлическая сетка (Silverman, 1950 г.). Первый приведенный метод является более распространенным. Сопротивление столь незначительно, что больной его не ощущает, но при помощи очень чувствительного дифференциального манометра и электронного усиления скорость тока газа может измеряться и непрерывно регистрироваться. Современные пневмотахографы измеряют не только скорость тока газа, но и на ее основе электронным путем интегрируют также и объем, который в другом канале одновременно может непрерывно регистрироваться.

Пневмотахография благодаря ее многочисленным преимуществам получает все большее распространение и во многих областях вытесняет традиционную спирометрию.

Таким образом, пневмотахографом можно измерять значительную часть объемов и емкостей, за исключением косвенно измеряемых FRC и RV. Во время измерения не требуется ни

поглощения CO_2 , ни замещения O_2 , так как измерение проводится в *открытой системе*.

Помимо определения объемов, емкостей и скорости тока газов, пневмотахограф является основным средством определения дыхательной механики. Круг его применения чрезвычайно широк, он используется и в плетизмографии тела.

Измерение и здесь может проводиться при спокойном дыхании и в ходе форсированного дыхания. Измерительная головка пневмотахографа обогревается специальной электрической сетью во избежание конденсации влаги выдыхаемого воздуха.

Для измерения максимальной скорости тока газа (peak flow) широкое распространение получил описанный Wright и McKerrow в 1959 г. «peakflow-meter». Он измеряет максимальную скорость сравнительно очень малой фракции выдыхаемого воздуха; аппарат простой, выпускается и специальный вариант для детей, аппарат может быть применен и у постели больного. Скорость приводится непосредственно в л/мин. Получаемые таким образом данные довольно хорошо совпадают с прочими респираторномеханическими параметрами.

Для определения респираторно-механических параметров требуются данные объема (V), скорости тока воздуха (V) и давления (P). Из них можно высчитать податливость ($\Delta V/\Delta P$), а также сопротивление (P/V). Объем и скорость тока газов и их непрерывное изменение могут быть измерены пневмотахографом.

Под *давлениями*, играющими центральную роль в механике дыхания, мы подразумеваем не абсолютные величины, а степень их изменения. Наиболее показательным является давление у рта. Соответственно тому, что мы измеряем: полное легочное сопротивление или же изолированное сопротивление дыхательных путей, мы должны знать величину плеврального, во втором случае – альвеолярного давления или разницу этих давлений относительно давления в полости рта. Определение альвеолярного давления производится методом плетизмографии тела.

Плетизмограф тела – это закрытая кабина, в которой измеряются многочисленные параметры дыхания больного путем применения закона Бойля-Мариотта о газах.

Сконструировано два типа аппарата. Первый плетизмограф тела не имел постоянного объема, т.е. изменение объема, возникающее в ходе дыхания, вызывало изменения давления в кабине, которые регистрировались (Du Bois, 1950). Позже был создан тип аппарата с постоянным давлением, в котором встроенные в стенку кабины спирометр или пневмотахограф регистрируют изменения объема, в то время как давление в кабине остается без изменения (Mead, 1960). Оба

аппарата имеют свои преимущества и недостатки. Признание этого и привело к комбинации этих двух принципов, был создан плетизмограф тела с корригированным постоянным давлением («Пульморекс», Fenyvesi и Gut). При помощи плетизмографа тела можно измерять или вычислять альвеолярное давление (P_A), которое является важным фактором сопротивления дыхательных путей (R_{aw}), и полный легочный объем (TLV), включая количество «trapped air» [81, 82].

Сопротивление малых дыхательных путей

Многочисленные измерительные аппараты сделали возможным определение многих факторов дыхательной механики. Из них наиболее существенным является определение условий тока воздуха в малых дыхательных путях. Было установлено, что при выдохе в бронхах от альвеол до полости рта равномерно понижается давление, однако в грудной клетке отдельные отрезки бронхов подвергаются действию весьма различных наружных сил. После разветвления сегментарных бронхов в случае форсированного выдоха в дыхательных путях имеется более высокое давление, чем в плевральной полости; таким образом, ток воздуха наружу становится возможным только благодаря действию эластических волокон легких. Таким образом, в бронхах имеется и такая точка, где внутрибронхиальное давление и давление легочных тканей будет одинаковым. Эта точка одинакового давления EPP (equal pressure point). В случае обструкции нижних дыхательных путей EPP смещается в сторону легочной периферии, следовательно, величина $MMEFR_{50-75\%}$ (иначе $MFR_{E_{50-75\%}}$ или $V_{\max \cdot 50\%} VC$), т.е. скорость выхождения воздуха будет ниже и в случае тождественного $FEV_{1,0}$ (Тифно).

Подобную информацию дает и определение V_{iso} о просвете малых дыхательных путей. Принцип метода: в соответствии с законами динамики газов воздух проходит в крупных дыхательных путях турбулентным течением, в то время как в малых дыхательных путях течение воздуха ламинарное. Ток гелия, имеющего меньший молекулярный вес, чем содержащиеся в воздухе кислород и азот, в меньшей мере замедляет вызывающее турбулентность действие разветвлений крупных дыхательных путей; в то же время ламинарное течение любого газа одинаково. Таким образом, в случае сужения малых дыхательных путей отрезок ламинарного течения одной и той же скорости (isoflow volume) будет длиннее.

Определение проводится таким образом, что сравниваются скорость тока воздуха и смеси гелия и кислорода при форсированном выдохе. При нормальных условиях больной выдыхает максимально 21% жизненной емкости, так что скорость тока воздуха и гелия одинаковы ($V_{iso} - VC_{\max, 21}$).

Closing Volume (CV). После вдыхания инертного газа (азота или аргона) измеряется динамика его выдыхания при помощи масс-спектрографа. В ходе выдоха после начального падения и затем быстрого повышения равномерно увеличивается концентрация, в конечной фазе она опять постепенно повышается. Этот отрезок выражается в процентах жизненной емкости легких (CV/VC). Нормальная величина составляет около 20 %. Повышение последней фазы вызывается закупоркой малых дыхательных путей в результате увеличивающегося внутрилегочного давления [82].

Определение диффузионной емкости легких

Диффузионную емкость можно измерить непосредственно по O_2 или CO, используя большое химическое сродство CO к гемоглобину. Возможность непосредственного определения ограничивается тем обстоятельством, что кислород нужно вдыхать в малой концентрации (14 %).

На практике обычно измеряют *диффузию* CO. Имеется несколько вариантов этого измерения. Взятием пробы артериальной крови осуществляется т.н. метод «steady state». Диффузионную емкость CO (D_{LCO}) можно определить и без взятия крови. При этом отчасти применяют вдыхание газовой смеси гелия и окиси углерода (rebreathing), но эта величина может быть определена также и методом одиночного вдоха («single breath technique»). Роль гелия здесь заключается в одновременном определении разведения вдыхаемого газа в остаточном объеме.

Это определение возможно только при сотрудничестве больного, но оно не требует от больного больше, чем при других исследованиях, с другой стороны, нужно отметить, что практическое значение этого исследования, в первую очередь при бронхиальной астме, *менее значительно* [82, 276].

Методы газовой аналитики

Анализ концентрации газов, отчасти газов дыхания, отчасти других газов принадлежал к старейшим методам диагностики дыхательной функции. Прежние химические методы сменились методами, основывающимися на физических свойствах газов – это анализ концентрации CO, а также анализ концентрации азота и гелия при определении FRC. Для определения легочной перфузии при помощи плетизмографии тела применяется анализ N_2O . Кроме того, важную роль играет, естественно, непрерывное определение CO_2 и O_2 .

Этими методами анализ газов проводится отчасти на основании их различного влияния на теплопроводность (CO_2 , O_2), отчасти на основании абсорбции инфракрасного пучка лучей в специфическом спектре (CO_2 , CO , N_2O) или на основании парамагнитного действия (O_2) – т.е. на основании физических и электрохимических исследований газа при помощи электронного оборудования.

Быстрый анализ газов сделал возможным анализ их концентрации по отдельным фазам дыхания. Это означает прогресс в двух отношениях:

1. С надежностью можно определять альвеолярную концентрацию газов, которая до этого могла быть приблизительно установлена только при помощи механических вспомогательных аппаратов и которая именно у детей считалась неопределимым фактором. Уже это представляет важный шаг вперед, так как благодаря этому при многочисленных клинических исследованиях отпадает необходимость взятия крови.

2. Этот способ предоставил возможность анализа изменения кривой выдыхаемых газов (изменение концентрации), относительно которых выяснилось, что они являются характерным параметром степени обструкции. Благодаря одновременному подобному определению концентрации газов возможен точный анализ многих функций.

При анализе кривой измерений N_2 или аргона можно выявить и нарушения распределения.

На изменения формы кривой CO_2 – капнограммы – наряду с принципами распределения газа влияют также и факторы кровообращения [81, 82].

Капнограмма дает сведения и о соотношении вентиляции и перфузии. Если обнаруживается значительное повышение альвеолярной концентрации CO_2 – крутой отрезок плато, – то это указывает на то, что на различных участках легких концентрация CO_2 в конце выдоха различна; это одновременно указывает и на неодинаковое соотношение вентиляции и перфузии на различных участках легких, а также на то, что отдельные участки легких опорожняются не синхронно. Таким образом, на патологическое изменение капнограммы влияют обе предпосылки, поэтому патологическая капнограмма всегда сопряжена с патологической кривой N_2 , указывающей на неравномерность вентиляции. Последняя же указывает только на неравномерность вентиляции. Деформация кривой CO_2 позволяет проводить количественное измерение степени тяжести процесса, например, в ходе провокации прогрессирования обструкции.

В области газового анализа можно ожидать значительного развития от распространения масс-спектрографии, основывающейся на

направлении ионизированных газовых молекул соответственно их массе в специальный коллектор. Она благодаря чрезвычайно короткому времени ответа наиболее верно отражает истинное изменение концентрации, и с ее помощью одновременно можно проводить анализ ряда газов (CO_2 , O_2 , N_2 , Ar , He , фреона и других).

Как ранее говорилось, исследование газов крови и кислотно-щелочного равновесия играет важную роль. Методы, основывающиеся на классических химических и физических принципах (Van Slyke), и здесь заменены более современными и быстрыми методами. Для определения PO_2 наиболее распространен метод, основывающийся на полярографическом принципе с применением золотого или платинового электрода, покрытого мембраной, описанной Clark в 1956 г. Для его микроварианта достаточна одна капля крови. Электродом такого типа O_2 может быть определен в газовой фазе, при его помощи можно установить также содержание O_2 в крови.

Определение PCO_2 может проводиться непосредственно специальным электродом (Severinghaus), который по сути дела также представляет собой покрытый мембраной стеклянный электрод pH. Суть метода заключается в том, что продифундированный через политетрафторэтиленовую мембрану, находящийся в физическом растворе CO_2 , изменяет pH бикарбоната, расположенного между мембраной и электродом. Это изменение pH и определяют. Этот электрод может быть использован также и для определения содержания CO_2 в крови.

Определения обоими электродами дают точный результат только при точно установленной температуре (38°C), и в обоих случаях важное значение имеет их калибрование.

PCO_2 может быть определен также и известным методом Аструпa. Из нативного pH, а также после равновесия 4%-й и 8%-й газовой смеси CO_2 - O_2 из дальнейших двух данных pH можно определить содержание бикарбоната в крови и величину PCO_2 . Последнее определение уже приводит к установлению трех важных параметров кислотно-щелочного равновесия.

Данные метаболического компонента здесь тождественны с таковыми артериальной крови, и на практике в значительной части случаев давление газа также совпадает. Однако, чем тяжелее состояние – главным образом, чем большее расстройство дыхания, присоединяющееся к расстройству кровообращения, тем больше будет отклонение между давлениями газа в артериальной и капиллярной крови. В критическом состоянии и в клинической исследовательской работе взятие пробы артериальной крови на газовый анализ является неизбежным [82].

Исследование неравномерности вентиляции и перфузии.

Полное распределение воздуха можно обычно установить с помощью проведения анализа азота или гелия. Патологический ход капнограммы так же указывает на серьезное нарушение соотношения вентиляции и перфузии, как и увеличение разницы PO_2 в альвеолярном воздухе и в артериальной крови. Вычисление физического мертвого пространства тоже предоставляет сведения об этом.

На передний план выступает исследование региональных расстройств распределения. Они могут быть установлены *изотопной техникой*. В деле исследования дыхательных функций получили распространение ^{133}Xe , ^{85}Kr и радиоактивный CO_2 . Перфузия определяется отдельно при помощи связанного к человеческому альбумину ^{131}I (^{131}I МАА) скинтиграфическим методом.

Одновременное определение радиоактивного вещества, попавшего в организм при вдыхании и парентеральным путем, предоставляет сведения об условиях регионального распределения вентиляции и перфузии.

Стоит упомянуть также и о методе Клоке и Ран, по которому на основе давления азота в моче измеряют вентиляционно-перфузионную глобальную неравномерность распределения: разница давления азота в альвеолярном воздухе и артериальной крови может быть определена также и в пробе мочи, полученной без доступа воздуха. Авторы применяли этот метод и у детей [81].

Патофизиология астматического статуса

Вначале частичное расстройство дыхания скоро может стать глобальным (патологические величины содержания газов в крови), и присоединение к нему декомпенсации сердца может вызвать *непосредственную угрозу для жизни* больного бронхиальной астмой.

Возникающие при астматическом состоянии спирометрические и респираторно-механические отклонения изучал Engstrom в серийных исследованиях.

В результате бронхоспазма возрастает сопротивление в дыхательных путях и транспульмональное сопротивление (R_p). Это вызывается не только спазмом бронхиальной мускулатуры, чему способствует также отек и повышение секреции слизистой оболочки. Возрастает FRC и RV, возникает гиперинфляция, грудная клетка как бы фиксирована в состоянии вдоха. Одновременно с этим понижаются VC и TLC, и все факторы тока воздуха (FEV_1 , MEFR, «peak flow» и т. д.) также уменьшаются.

Эти процессы влияют на эластичность легких, уменьшается величина податливости, комплаенса (главным образом динамического).

В этом играет роль возникающее в легких неравномерное распределение воздуха (асинхронизм). Из вентиляционных параметров альвеолярная вентиляция уменьшается только *в самой тяжелой стадии*.

Повышенное сопротивление в дыхательных путях и понижение эластичности легких усиливают респираторную работу, это, в свою очередь, увеличивает обмен веществ и усиливает ацидоз, возникающий при респираторной недостаточности.

Расстройство дыхания возникает неравномерно с региональными различиями. Неравномерная вентиляция, с одной стороны, повышает т.н. *альвеолярное мертвое пространство* – в усиленной мере вентилируемые, но почти не перфундированные участки, с другой стороны, нарушается физиологическое равновесие вентиляции и перфузии, и за счет гиповентиляции возникают плохо вентилируемые, но еще перфундированные участки легких – «slow spaces», – которые в отличие от предшествующего т.н. воздушного шунта усиливают шунт крови. Степень последнего может достигнуть 38 % кровообращения. Это, естественно, *усиливает гипоксию*.

Повышение дыхательной недостаточности приводит к глобальной недостаточности, на что указывают патологические величины газов крови. Понижение кислородного давления может быть выявлено уже в предшествующей стадии, так как действие шунта в случае повышения PCO_2 можно временно компенсировать гипервентиляцией. Однако по мере прогрессирования болезни повышается и PCO_2 , разворачивается полная респираторная недостаточность.

Очень важно действие, оказываемое на легочное кровообращение, которое в первую очередь проявляется при сужении сосудов. Это усугубляет патологическое расстройство соотношения вентиляции и перфузии, с другой стороны, возлагает усиленную нагрузку на правую половину сердца. В результате легочной гипоперфузии уменьшается антиателектатический фактор («surfactant») в легких, что повышает склонность к ателектазам.

Общее метаболическое действие ацидоза известно. Здесь мы укажем только на два фактора: вторичную гиперкалиемию и *рефрактерное к адреналину* состояние вслед за ацидозом [191].

Ингаляционные провокационные тесты

В диагностике бронхиальной астмы центральное место занимают *ингаляционные методы исследования*, направленные на выяснение реактивности бронхиальной системы. Посредством этих методов мы отчасти получаем данные относительно общей возбудимости бронхов, с

другой стороны, они оказывают большую помощь в деле *выяснения этиологии* болезни.

Ингаляционные тесты обычно разделяют на *неспецифические* и *специфические*. Первые предоставляют сведения об общей раздражительности бронхиальной системы и о степени чувствительности к определенным медиаторам; специфическими тестами мы выявляем *аллерген*, играющий провоцирующую роль в этиологии бронхиальной астмы.

Так как провокационные тесты в случае положительности по сути дела вызывают патофизиологические отклонения дыхания, похожие на спонтанный приступ астмы, для регистрации явления нужно выбрать такой метод исследования дыхательной функции, который хорошо показывает наступающие изменения.

Требования, предъявляемые к ингаляционным провокационным тестам при исследовании детей, заключаются в следующем:

- применяемый метод исследования дыхательной функции должен требовать как можно меньшего кооперирования со стороны пациента;
- он не должен утомлять пациента;
- важно, чтобы при его помощи можно было исследовать дыхание в состоянии покоя;
- во время исследования должна быть возможной непрерывная проверка;
- он должен быть как можно более чувствительным для своевременного распознавания реакции раннего типа;
- результаты исследования должны быть хорошо воспроизводимыми;
- нормальные данные и патологические отклонения должны регистрироваться как можно шире.

Проведение ингаляционных провокационных проб на практике состоит из следующих этапов: а) регистрация исходного состояния выбранным методом; б) ингаляция данного вещества в форме аэрозоля; в) регистрация изменения при тождественных методических условиях; г) в случае необходимости медикаментозное устранение возникшего бронхоспазма.

Методы, применяющиеся при ингаляционной провокации.

Наиболее широко применяется *спирометрия*, определяются параметры VC, FEV, FEV₁, а также прочие параметры тока воздуха при усиленном выдохе: MEFR, MFR. Получило распространение измерение максимальной скорости тока воздуха.

Спирометрические методы и методы определения скорости тока газов хорошо показывают возникновение бронхоспазма, но необходимое для их проведения максимальное сотрудничество

ограничивает их применение; на передний план выступает фактор утомления, усиленный выдох повышает количество «trapped air». Более чем 30%-е понижение VC и 15%-е понижение FEV₁/VC означают достоверное изменение: положительный результат.

При плетизмографии тела также необходимо сотрудничество больного. Обоими методами, таким образом, фиксируются начальное и конечное состояния.

Процесс возникновения реакции бронхов может быть прослежен только методами, непрерывно регистрирующими дыхание в состоянии покоя и делающими технически возможным непрерывное исследование во время ингаляции.

Методы, совсем или почти не требующие сотрудничества больного:

- определение полного легочного сопротивления введением в пищевод баллончика и респираторно-механический метод податливости (комплаенса);
- измерение «альвеолярного» давления интеррупционной техникой;
- аналитический метод, непрерывно регистрирующий расстройство газообмена (например, капнография).

Респираторно-механический метод в целях ингаляционного провокационного исследования для повседневной практики разработал Geubelle. Больной вдыхает распыленное вещество из крупного метеорологического баллона и выдыхает его в наружный воздух через пневмотахограф при помощи небольшого клапана. Помимо скорости тока воздуха и интегрированного объема одновременно регистрируется изменение давления, возникающего в пищеводе. Изменение давления в пищеводе в ходе опыта показывает эффект провокации. Двукратное увеличение (100%-е изменение) указывает на прерывание провокации. Анализ кривых и анализ при помощи ЭВМ проводится позже.

Непрерывный анализ газов, находящихся в выдыхаемом воздухе, предоставляет сведения о *расстройстве газообмена*, наступающем в результате обструкции дыхательных путей.

Colldahl рекомендовал для изучения распределения вдыхаемого воздуха т.н. тест единственного вдоха с применением N₂.

Патофизиологическая суть бронхиальной астмы заключается именно в том, что повышена склонность бронхов к сужению. В большинстве случаев, но не всегда, раздражение вызывается аллергическим медиатором [81, 82].

ПАТОГЕНЕЗ И КЛАССИФИКАЦИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

БА – неоднородное заболевание, патогенез ее разнообразен, включает различные механизмы, в зависимости от этиологических факторов. Общим во всех вариантах БА является гиперреактивность бронхов и конечные стадии, обеспечивающие развитие удушья, – бронхоспазм, гиперсекреция, дискриния, отек слизистой, нарушение функции реснитчатого эпителия – т.е. комплекс механизмов бронхообструктивного синдрома. Бронхоспазм возникает вследствие сокращения гладких мышц бронхов. Это действие опосредствуется медиаторами аллергии, формирующейся под влиянием различного рода аллергенов. Отек слизистой как следствие нарушения микроциркуляции в той или иной степени всегда сопутствует бронхоспазму и сопровождается повышением проницаемости капилляров и экссудацией белков плазмы. Гиперсекреция слизи возникает из-за раздражения медиаторами аллергии бокаловидных и секреторных эпителиальных клеток. Слизь изменяется и по качественному составу, что в совокупности приводит к нарушению дренажной функции бронхов, особенно в условиях угнетения мукоцилиарного транспорта, обусловленного повреждением мерцательного эпителия [118, 119, 257, 307, 312].

Как уже говорилось, главным патогенетическим звеном БА является развитие гиперреактивности бронхиального дерева. Без нее нет БА. Гиперреактивность – это повышенный (в сравнении с нормой) ответ на различные раздражители – аллергены или неспецифические агенты. Она нарастает при повторных воздействиях индуцирующим агентом и снижается при десенсибилизирующей иммунотерапии. Измененная реакция бронхов на раздражители может быть первичной и вторичной. Первичная обусловлена генетически детерминированными особенностями биохимических процессов, которые определяют синтез медиаторов и чувствительность к ним клеточных рецепторов. Вторичная гиперреактивность бронхов возникает при нарушении функций других органов и систем (нервной, иммунной, эндокринной и т.д.), участвующих в регуляции функции бронхов [108, 170]. Вклад каждой системы на разных этапах формирования астмы может быть различным. Недостаточность местных защитных факторов слизистой создает условия для проникновения аллергенов и инфекционных антигенов, дефект супрессии IgE-ответа со стороны Т-лимфоцитов приводит к усилению синтеза антител этого класса, относительная глюкокортикоидная недостаточность и дисфункция гипоталамогипофизарной системы в совокупности с нарушениями состояния симпатического и парасимпатического отделов нервной

системы (адренергический дисбаланс) обуславливает гиперреактивный статус, который является основой развития БА [108, 109, 170, 225, 275, 317, 320, 323].

Непосредственными реализующими причинами гиперреактивности бронхов при аллергии служат аллергические реакции, ведущие к выделению медиаторов. При неаллергических формах БА конкретные причины более разнообразны: 1) нарушение нейрогенных механизмов регуляции тонуса бронхов; 2) выделение медиаторов аллергии под влиянием неспецифических факторов; 3) повышенный тонус и гипертрофия гладких мышц бронхов. Эти же причины могут быть и следствием БА, ее аллергических вариантов [150, 329].

Иммунологические механизмы патогенеза

Последние достижения клинической иммунологии создают возможности поиска конкретных иммунологических механизмов, участвующих в возникновении и развитии аллергических болезней, в частности бронхиальной астмы у детей, и способствуют пересмотру взглядов на сущность изменений в организме при этой патологии [250].

В классификации Gell, Coombs (1968) выделено 4 типа аллергических реакций соответственно тканевым повреждениям. Иммунологические изменения при них имеют свои особенности [172].

При реакции I типа сенсibilизация тканей связана с фиксацией комплексов антител-реагинов и антигенов на поверхности тучных клеток и выбросом ими биологически активных веществ (гистамин, серотонин) или синтезом последних другими клетками. Реагирование этого типа лежит в основе атопии. Ishizaka с соавт. (1966), Johanson, Bennich (1967) показали, что антитела-реагины относятся к классу иммуноглобулина E (IgE) и именно этот иммуноглобулин является главным компонентом аллергических реакций немедленного типа, лежащих в основе атопической бронхиальной астмы и атопического дерматита [Зубовский Г. А. и др., 1976; Соколова Т. С. и др., 1976; 1978; Каганов С. Ю. и др., 1980; Саргоп, Dessaint, 1977]. При этих болезнях и их сочетании концентрация общего IgE в крови детей увеличена в сотни и тысячи раз [Парцалис Е. М., 1983] [50, 108, 306].

Аллергическая реакция II типа обусловлена синтезом в организме цитотоксических антител (IgM и IgG) к антигенам клеток различных тканей и органов [88].

При аллергической реакции III типа циркулирующие антитела-преципитины, относящиеся как к IgM-, так и IgG-классу, образуют с антигеном иммунные комплексы, на которых фиксируется комплемент. Такие иммунные комплексы чаще вызывают ауто-аллергические

болезни. Аллергические реакции III типа могут сочетаться с реакциями I типа (при этом один и тот же аллерген вызывает образование антител-реагинов и преципитирующих антител) и играют большую роль при аллергии к грибам [Katz, Knihner, 1973] [31].

Аллергическая реакция IV, замедленного, типа, характеризуется развитием гиперчувствительности, при которой сенсibilизированные лимфоциты реагируют со специфическим антигеном в основном в присутствии макрофагов. При этом из лимфоцитов освобождается большое количество лимфокинов, приводящих ко вторичным изменениям. Реакции такого типа часто бывают при многих инфекционных и грибковых болезнях, лежат в основе инфекционно-аллергической бронхиальной астмы, в формировании которой основную роль играют Т-лимфоциты [34].

Существует мнение, что реагирование изолированного типа наблюдается редко и даже немедленная реакция обусловлена не одним классом IgE, но и другими, в частности IgG [Польнер А. А., 1978; Pepys, 1973]. Нередки сочетания реакций I и III типов, в связи с чем их трудно классифицировать [Походзей И. В., Быкова А. В., 1978; Pepys, 1973], а также сочетание немедленной и замедленной реакции [Беклемишев Н. Д., 1974; Carpon, Dessaint, 1977] при смешанной форме бронхиальной астмы [72, 114].

Первыми проявлениями атопии в раннем возрасте становятся признаки пищевой аллергии (аллергодерматозы, дерматореспираторный синдром, бронхиальная астма). Пищевой сенсibilизации у детей раннего возраста благоприятствуют повышенная проницаемость гистогематических барьеров и недостаточная функция желез пищеварительной системы [Ногаллер А. М., 1975]. В ряде случаев пищевая аллергия у грудных детей может быть обусловлена присутствием в женском молоке антигенов коровьего молока, что вызывает аллергию к коровьему молоку при грудном вскармливании [Воронцов И. М. и др., 1983]. Немаловажную роль в генезе атопии играет повышенная проницаемость слизистых оболочек респираторного и кишечного тракта в результате дефектов локального иммунитета. В слизистой оболочке респираторного тракта много IgE-синтезирующих плазматических клеток [Tada, Ishizaka, 1970]. Это свидетельствует о возможности местного синтеза IgE, обнаруженного даже у здоровых людей [Johansson, Deuschl, 1976] [24, 148, 153, 190, 317].

Действие IgE осуществляется путем связывания его Fc-фрагмента с рецептором на клетках-мишенях (тучных клетках, базофилах). Такое взаимодействие приводит к выделению из этих клеток многочисленных биологически активных веществ (гистамин, хемотаксический фактор), ферментов (арилсульфатаза, калликреин) и

медиаторов, которые усиливают проницаемость сосудов, сокращают гладкую мускулатуру [40, 50, 141, 335].

Данные об особенностях других иммунных реакций, в частности у больных бронхиальной астмой, довольно противоречивы. Это связано как с различной группировкой больных разными авторами, иногда без учета формы заболевания, так и с возрастом обследованных. У взрослых больных находят повышенное содержание IgG, IgA и IgM [Kuirimoto, 1974] или только IgM [Бережная Н. М., 1976; Winter, 1972], особенно при инфекционно-аллергической форме [Асанишвили Н. Г. и др., 1973; Cucchiara, Pappalardo, 1971]. На основании этого Cucchiara, Pappalardo (1971) делают вывод о диагностической ценности IgG и IgM, так как при atopической бронхиальной астме они не находили их увеличения [157, 323].

Были отмечены более низкие показатели IgG и в первую очередь IgA у больных atopической бронхиальной астмой по сравнению с инфекционно-аллергической [Ботвиньева В. В. и др., 1977]. Ряд исследователей также указывают на снижение IgA в крови и секретах при бронхиальной астме у взрослых и детей, полагая, что это снижение может быть одним из факторов, предрасполагающих к болезни [Grundbacher, 1976; Ostergaard, 1977; Hein et al., 1978] и частым респираторным заболеванием у таких больных. Nichel и соавт. (1976) описали 20 случаев дефицита IgA при бронхиальной астме. J. Clot с соавт. (1976) из 26 больных астмой у 11 нашли полный или частичный дефицит IgA [31].

Не существует единства взглядов о значении секреторного IgA (SIgA) при atopических болезнях, в частности при респираторной аллергии. Gavel с соавт. (1979) у 66% детей с астматическим бронхитом не выявили SIgA, что подтверждает предположение о возникновении бронхиальной астмы из-за нарушений местного иммунитета [McIntosh, 1976]. Возможно, что низкий уровень SIgA в секретах способствует проникновению патогенных бактерий через эпителий дыхательных путей, следствием чего становится стимуляция секреции IgE и развитие бронхиальной астмы у детей [Ostergaard, 1977]. Специфические IgE-антитела в назальных секретах могут продуцироваться местно [McDonele et al, 1979; Platts-Mills, 1979] [163].

В начале изучения Т-системы иммунитета у больных бронхиальной астмой данные были противоречивы. Clot с соавт. (1976), Thorpson с соавт. (1977) не находили изменения уровня Т- и В-лимфоцитов при бронхиальной астме, а многие исследователи [Бережная Н. М., 1976; Нестеренко В. Н. и др., 1977; Ботвиньева В. В., 1978; Гуцин И. С., 1982; Ghasanshahi et al., 1976; Saraclar, 1977; Strannegard J., Strannegard O., 1977] указывали на снижение относительного и абсолютного (или только абсолютного) количества Т-

лимфоцитов и их функциональной активности [Комаров Г. А., 1978] [13, 18, 330]. По мере накопления данных Clot с соавт. (1979) пересмотрели свои результаты, опубликованные в 1976 г., и пришли к выводу, что для больных atopической бронхиальной астмой характерно не только снижение IgA, но и низкий уровень Т-лимфоцитов, причем чем ниже уровень IgA, тем более выражен и дефицит Т-клеток [142, 171, 330].

Роль снижения Т-лимфоцитов при atopии неясна, но большинство исследователей склонны считать это снижение первичным [Ghazanshahi et al., 1976; Juto, Strannegard, 1979] и рассматривают atopию как конституциональную особенность организма [Ellis, 1977]. Обследуя детей месячного возраста, рожденных от родителей с atopическими заболеваниями, Juto, Strannegard (1979) обнаружили достоверное снижение Т-лимфоцитов до $43,9 \pm 4,3\%$ при норме $60 \pm 2\%$. Это позволило авторам предположить, что дефицит Т-лимфоцитов лежит в основе atopии, генетически детерминирован и проявляется до клинической симптоматики и применения лекарственных препаратов, в частности симпатомиметиков, которые могут повышать внутриклеточный уровень циклического 3',5'-аденозинмонофосфата (3',5'-цАМФ), что способствует снижению Т-лимфоцитов [Ghazanshahi et al., 1976] [34, 89, 334].

Т-лимфоциты делят на 2 субпопуляции в зависимости от наличия на их поверхности рецепторов для Fc-участка IgG (T_γ) или IgM (T_μ). Клетки T_μ составляют большую, а клетки T_γ – меньшую часть общего числа Т-лимфоцитов крови и лимфоидных тканей [Moretta et al., 1978]. Они различаются по способности реагировать на митогены, по морфологии, а в основном по иммунорегуляторным функциям [Moretta et al., 1980] [322, 330].

Иммунные нарушения, выявляемые у больных atopической, смешанной, инфекционно-аллергической бронхиальной астмой, необходимы для выявления дефектов иммунитета, способствующих развитию разных форм бронхиальной астмы у детей. Также у детей с бронхиальной астмой были достоверно снижены показатели неспецифической защиты (пропердин и комплемент) [62].

Известно, что уровни IgG и IgA у больных детей в возрасте от 1 года до 6 лет при atopической бронхиальной астме были достоверно ниже, чем у больных смешанной и инфекционно-аллергической формами. При этом содержание IgG не отличалось от нормы, а IgA было значительно ниже. Уровень IgE у больных 1-й группы более чем в 4 раза превышал нормальные величины. У больных смешанной и инфекционно-аллергической формами болезни концентрации IgG и IgA достоверно превышали норму и показатели больных atopической формой, а их уровни у больных инфекционно-аллергической формой

были достоверно выше, чем смешанной. Уровень IgM у больных всех групп был одинаковым и достоверно превышал норму. У детей 7-14 лет были в целом аналогичные изменения [50, 322].

Таким образом, у детей, больных atopической бронхиальной астмой, выявлено достоверное снижение уровня IgA и повышение концентрации IgE в крови, у детей со смешанной и инфекционно-аллергической бронхиальной астмой – высокие показатели IgG и IgA [40, 50].

Низкие показатели клеточного иммунитета у больных atopической бронхиальной астмой первичные и, по-видимому, обусловлены генетически. Об этом свидетельствуют также данные литературы (рождение детей со сниженным количеством Т-лимфоцитов от родителей, страдающих atopией) [Juto, Strannegard, 1979] [172].

В крови детей раннего возраста, больных atopической бронхиальной астмой с моновалентной сенсibilизацией (домашняя пыль), выявлены малые количества ЦИК наряду с резко увеличенным содержанием IgE. Это свидетельствует о том, что у обследованных детей преобладают аллергические реакции реагинзависимого типа, хотя не исключено, что низкие уровни ЦИК обусловлены их фиксацией в шоковом органе [17].

Д. Д. Исаева наблюдала детей с atopической бронхиальной астмой, у которых была поливалентная сенсibilизация (домашняя пыль, пыльца растений, грибы). Грибковая сенсibilизация у 42,9 % больных была подтверждена обнаружением высоких уровней специфических IgE; у 35,7 % таких больных специфические иммуноглобулины не выявлялись, но были повышенные уровни ЦИК в крови, а у 21,4 % наблюдались как высокие уровни специфических IgE, так и большое содержание ЦИК в крови.

Полученные данные показывают, что механизмы развития atopической бронхиальной астмы определяются не только состоянием иммунной системы, но и антигенными свойствами сенсibilизирующих агентов. Так, сложные в антигенном отношении аллергены индуцируют и более сложные иммунные механизмы. При сенсibilизации больных к домашней пыли и пыльце растений преобладают аллергические реакции реагинзависимого типа. При грибковой сенсibilизации иммунные механизмы более сложные: реагинзависимый и иммунокомплексный. Накопленные факты свидетельствуют о том, что выявляемые нарушения иммунитета первичны, это составная часть иммунного статуса больного atopией, скорее всего, обусловленного генетически [88].

Эпителиальный покров бронхов и легких, лейкоциты (макрофаги, тучные клетки, базофилы, нейтрофилы), скопления лимфоидных клеток в совокупности обеспечивают защиту дыхательных

путей от патогенных агентов инфекционного и неинфекционного видов. В этом процессе участвуют лимфоидные клетки паратрахеальных, бифуркационных и перибронхиальных лимфатических узлов. Важное значение имеют лимфоидные узелки, расположенные по ходу слизистой оболочки. Это бронхоассоциированная лимфоидная ткань – место взаимодействия эпителия, лимфоцитов и антигенов. Плазматические клетки местно образуют иммуноглобулины – антитела класса IgA, которые, транспортируясь через эпителий, приобретают секреторный компонент. IgA-секреторный угнетает прикрепление микробов и вирусов к эпителию. При контакте с аллергенами образуются антитела класса IgA [18, 22].

В связи с наследственным снижением супрессии Т-лимфоцитами IgE, усиливается его синтез под влиянием стимуляции аллергенами. Этому способствует изменение иммунного ответа под влиянием респираторных вирусов. Специфические антитела и неспецифические продукты лимфоидных клеток (лимфокины-Т) нарушают функцию эпителия слизистой оболочки и вовлекают в аллергические реакции тучные клетки, базофилы и эозинофилы [17, 18, 242].

Дисбаланс супрессорно-эффекторных механизмов в реакции на аллерген является конкретной причиной увеличения синтеза IgE как местно, так и бронхолимфоассоциированной ткани. IgE-антитела связываются с тучными клетками. Поступающие в организм аллергены взаимодействуют с тучными клетками через иммуноглобулин E, который фиксирован двумя рецепторами тучной клетки, после чего идет реакция дегрануляции и выделение медиаторов аллергии (гистамина, серотонина и т. д.). Это реакиновый механизм приступа удушья [146, 40, 78, 89]. Далее, доказано, что почти также формируются при БА антитела класса IgG на аллерген. Такие антитела, активируя комплемент, оказывают прямой цитотоксический эффект с разрушением любых клеток, на которых изначально фиксируется аллерген (экзогенного или эндогенного происхождения). Это цитотоксический механизм. Антитела классов IgG и IgE могут образовывать с аллергенами иммунные комплексы и стимулировать реакции III типа – иммунных комплексов с участием компонентов активированного комплемента. Такие реакции индуцируют развитие поздних астматических приступов через 6-14 часов [72, 344].

Иммунологические реакции разной сенсibilизации приводят к:

- 1) дегрануляции и выделению тромбоцит-активирующего фактора, хемотаксических факторов для эозинофилов и нейтрофилов тучной клетки (соответствует периоду предвестников приступа при атопии);

- 2) выделению ферментов и вторичных медиаторов из лизосом нейтрофилов и других лейкоцитов;

3) образованию в лейкоцитах и в подслизистом слое бронхов лейкотриенов, факторов, обладающих сильным бронхоспастическим эффектом [88].

При разных формах БА могут преобладать различные типы иммунологических реакций, преимущественно отмечается реактивный компонент или цитотоксический, или иммунокомплексный, или они сочетаются. Кроме того, в патогенезе БА могут участвовать аллергические реакции замедленного типа (Т-клеточные), особенно при затяжных приступах, когда в легких имеются значительные перибронхиальные инфильтраты на фоне аллергии к бактериям и грибам. Это проявляется как в различной степени тяжести, так и в скорости выхода ребенка из приступа [12, 380].

Медиаторы аллергии раздражают все рецепторы гладкомышечной мускулатуры бронхов и вызывают бронхоспазм, клинически проявляющийся удушьем [344].

БА может начинаться в разном возрасте, но в большинстве случаев ее дебют наблюдается в дошкольном возрасте. Развитие БА определяется как генетическими, так и факторами окружающей среды. Последние стараются идентифицировать для предупреждения формирования БА. Во многих рекомендациях в качестве возможных причинных факторов указаны инфекции, стресс, воздушные поллютанты, аллергены и табакокурение и др. Атопия, т.е. выработка избыточного количества иммуноглобулина Е, как реакция на воздействие аллергенов окружающей среды, является важнейшим идентифицируемым предрасполагающим фактором развития бронхиальной астмы [72, 335].

БА рассматривается как заболевание с хроническим воспалением дыхательных путей, в котором участвует большое количество тучных клеток, лимфоцитов, эозинофилов, макрофагов, дендритных и других клеток. Структурные клетки (эпителиальные и гладкомышечные) также вносят свой вклад в развитие воспаления. Продуцируемые клетками воспаления и структурными клетками медиаторы (цитокины, хемокины, лейкотриены) усиливают воспалительный ответ и способствуют сужению дыхательных путей и их гиперреактивности. Гиперреактивность вызывает чрезмерный спазм гладкой мускулатуры дыхательных путей в ответ на неспецифические раздражители и вирусные инфекции, а у детей с атопией – на специфические аллергены. Нейрогенные механизмы бронхообструкции в основном инициируются воспалением и стимулируют вторичное развитие гиперреактивности [264, 307].

Развитие острых эпизодов сужения просвета дыхательных путей возникает вследствие сочетания отека, инфильтрации воспалительными клетками, гиперсекреции, спазма гладкой мускулатуры и десквамации

эпителия. Такие изменения чаще всего обратимы. Однако при стабилизации вышеуказанных реакций БА возможно формирование постоянного сужения дыхательных путей, что является малообратимым состоянием за счет гипертрофии гладкой мускулатуры, повышения васкуляризации субэпителиальной ткани, утолщения базальных мембран и отложения под эпителием различных структурных протеинов, что соответственно нарушает эластичность дыхательных путей. В детском возрасте ремоделирование наблюдается при наиболее тяжелых вариантах течения заболевания [62, 261, 265, 329].

Значение иммуноглобулинов и цитокинов у детей с бронхиальной астмой

Реализация основных функций системы иммунитета осуществляется через множество клеточно-молекулярных взаимодействий и гуморальных факторов. Важное значение при этом имеет образование антител и иммунных Т- и В-лимфоцитов. Антитела (иммуноглобулины) синтезируются В-лимфоцитами и плазматическими клетками, а Т-лимфоциты регулируют функцию В-лимфоцитов, продуцируя цитокины, представляющие собой регуляторные молекулы, которые стимулируют пролиферацию клеток, их дифференцировку, функциональную активацию и апоптоз. Цитокины, выделяемые преимущественно клетками системы иммунитета, называются интерлейкинами [273, 285, 307, 345]. Эти процессы имеют огромное значение для поддержания хронического аллергического воспаления при бронхиальной астме. В связи с тем, что в основе его лежат иммунологические механизмы, важным является изучение показателей иммунного статуса у пациентов с аллергической патологией, для улучшения диагностики и лечения заболевания [251, 321, 339, 381].

Иммуноглобулины представляют собой семейство белков. Выделяют 5 классов иммуноглобулинов: А, М, G, Е и D. Иммуноглобулины любого из 5 классов, специфично взаимодействующие с определенным антигеном, называют антителами. В клинической практике для оценки состояния иммунного статуса у детей в основном прибегают к определению иммуноглобулинов классов А, М, G, и Е. Развитие БА связано преимущественно с IgE-опосредованными механизмами [221, 222, 306]. Так же следует отметить, что в патогенезе различных вариантов БА у детей участвуют не только антитела класса IgE, но и IgG- и IgA-антитела. При известном причинно-значимом аллергене возможно выявление антител к нему [274, 233, 253].

Т-лимфоциты неоднородны по своим функциям. Различают следующие основные их популяции: Т₀ (незрелые), Т-хелперы

(подразделяются на Т-хелперы 1 типа и Т-хелперы 2 типа), Т-супрессоры и Т-клетки памяти, что соответствует определенным кластерам дифференцировки [230, 381].

Т-хелперы 1 типа (T_H1) выделяют такие интерлейкины, как ИЛ-2, ИЛ-12, γ -интерферон и стимулируют иммунитет против вирусов и внутриклеточных бактерий. Т-хелперы 2 типа (T_H2) секретируют ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10, ИЛ-13 и др., стимулируя синтез антител, активируют иммунитет против обычных бактерий, их токсинов, а также образование IgE-антител [230, 279, 286, 314, 317, 330].

При БА выявляется дисбаланс субпопуляций лимфоцитов, при этом определяется сдвиг соотношения T_H1/T_H2 -лимфоцитов в сторону T_H2 , что поддерживает и определяет аллергическое воспаление [181, 183, 382]. Т-хелперы 2 типа имеют ключевое значение в инициации, прогрессировании и персистенции аллергопатологии, в том числе БА [268]. Установлено, что активированные Т-хелперы 2-го типа – это главные источники провоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-13), которые представляют собой основные медиаторы воспаления при atopических заболеваниях [184, 268, 273, 296, 334, 339, 347].

Интерлейкины 4-й и 13-й, которые продуцируются Т-хелперами 2 типа, способны переключать В-клетки на синтез IgE. В свою очередь ИЛ-4 считается одним из ключевых интерлейкинов аллергического процесса, так как играет главную роль в синтезе IgE. Противоположным ему действием обладает γ -интерферон. Доказано, что у детей с БА во все периоды заболевания наблюдается дисфункция системы интерферона, при которой отмечается снижение способности лейкоцитов к продукции интерферонов гамма и альфа, с более выраженным снижением концентрации γ -интерферона во время приступного периода [274, 296, 334, 346, 360].

В последние годы ученых и практикующих врачей заинтересовало исследование ИЛ-10 и трансформирующего фактора роста β при различных заболеваниях, в том числе и при бронхиальной астме, для прогнозирования тяжести течения и прогрессирования заболевания [283, 313, 314, 318, 319, 324].

ИЛ-10 стимулирует моноциты, естественные киллеры и тучные клетки, подавляет образование ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ФНО, усиливает синтез IgA, подавляет активацию Т-хелперы 1 типа, макрофагов. Таким образом, он способен подавлять продукцию провоспалительных цитокинов, антигенпредставляющую функцию макрофагов и дендритных клеток, а также совместно с ИЛ-4 подавлять продукцию общего и специфических IgE, активировать синтез IgG₄. Имеются данные, что у больных БА нарушена секреция ИЛ-10 за счет снижения уровня Т-хелперных лимфоцитов, синтезирующих его [279, 283, 286, 313, 319, 325, 363].

Трансформирующий фактор роста β (ТФР- β_1 , ТФР- β_2 , ТФР- β_3) – тканеспецифичный многофункциональный цитокин, является иммуносупрессором, подавляет пролиферацию лимфоцитов, активацию лейкоцитов, макрофагов, усиливает синтез межклеточного вещества, участвует в процессах ремоделирования бронхов и утяжеления течения БА [237, 284, 293, 301, 302, 369].

Для ТФР- β_1 характерно депонирование в неактивной форме во внеклеточном матриксе. При развитии воспаления в тканях под воздействием свободных форм кислорода, окислении среды происходит его высвобождение [364, 385]. При повреждении тканей TGF- β_1 – основной медиатор фиброобразования. При воспалительном процессе в результате активации выработки ТФР- β_1 происходит стимуляция фиброобразования ИЛ-13 [359, 365]. Следует отметить, что в зависимости от концентрации ТФР- β_1 способен замедлять рост эндотелиальных клеток или усиливать пролиферацию мезенхимальных клеток, увеличивать синтез белков фибронектина и коллагенов, протеогликанов. Также для ТФР- β_1 характерно, то что он способствует превращению фибробластов в миофибробласты и ускоряет процессы репарации [226, 284, 302, 340, 386, 388].

Исследования последних лет позволяют считать ТФР- β_1 главным цитокином, регулирующим активность воспаления при БА [366, 367]. Он способствует дифференцировке Т-рег.-клеток, угнетающих пролиферацию T_0 -лимфоцитов в Тх-2-лимфоциты и продукцию инетрлейкинов Тх-2-профиля (ИЛ-4, ИЛ-5) [284, 287, 293, 301, 316].

Значение инфекции в патогенезе бронхиальной астмы

Связь между БА и инфекцией известна давно. Роль инфекции в возникновении БА может проявляться 4 механизмами:

- 1) атопическим;
- 2) инфекционно-аллергическим;
- 3) инфекционно-опосредованным псевдоаллергическим;
- 4) аутоиммунным.

Вызывая повреждение мерцательного эпителия, инфекция, в частности вирусная (респираторно-синтициальный вирус, аденовирусы, вирусы парагриппа, гриппа) и микоплазменная, способствуют проникновению аллергенов, создают условия для формирования гиперреактивности бронхов, основная причина которой – снижение активности β -рецепторов, возбуждение ирритантных и вагусных (холинергических) рецепторов. Даже у здоровых людей после перенесенного вирусного респираторного заболевания довольно длительно сохраняется гиперреактивность бронхов (2-6 недель). Ее формированию способствует одновременное токсическое действие

веществ, загрязняющих атмосферу. Поэтому atopическая астма нередко развивается после перенесенной вирусной инфекции [107, 152, 299].

Инфекционно-аллергический механизм обусловлен развитием аллергии к бактериальным, грибковым и реже вирусным антигенам. При этом она возникает как после перенесенного инфекционного процесса, так и без него, если сенсибилизирующий агент (например, споры грибов) поступает с воздухом в достаточном количестве. Инфекционная аллергия при БА реализуется всеми видами немедленных и замедленных реакций. IgE-зависимый вариант развивается на аллергены нейсерий, клебсиеллы, стафилококков, грибов и др. Характерны также «поздние» IgG-опосредованные и замедленные реакции, обусловленные инфильтрацией слизистой мононуклеарами. Нередко двойные реакции: немедленные и «поздние», опосредованные иммунными комплексами сопровождаются эозинофилией [124, 145].

Бактериальная инфекция потенциально не создает такой гиперреактивности бронхов, как вирусная. Однако бактерии, обычно обнаруживаемые в респираторном тракте, способны вызывать либерацию медиаторов в результате прямого действия клеточной стенки на мембрану тучной клетки. Кроме того, они и их продукты могут неспецифически местно активировать комплемент и калликреин-кининовую систему [106].

Бронхоспазм возникает также рефлекторно на фоне инфекции верхних дыхательных путей. Хронические воспалительные процессы, развивающиеся в них, способствуют переходу инфекции на бронхи и служат источником сенсибилизации к бактериальным аллергенам. Обострения гнойных синуситов иногда непосредственно предшествуют астме [107].

Аутоиммунные реакции стимулируются аутоантигенами легких, модифицированными продуктами бактерии и вирусов. В совокупности с наследственной аллергической предрасположенностью – это сильный пусковой этап патогенеза БА. Такие состояния в клинике отмечаются не только при часто повторяющемся микробном стимуле в виде клинических форм пневмонии, бронхитов, ларинготрахеитов, фарингитов и других локализованных инфекций, но и при хронических очагах инфекции любой локализации, протекающих с обострениями или латентно. Этим и объясняется необходимость требования от лечащих врачей детального обследования ребенка с БА и полной санации выявленных очагов (начиная с полости рта, носоглотки и заканчивая нижними отделами органов желудочно-кишечного тракта и мочевого выделения) [13, 131, 161, 299].

Роль вегетативной нервной системы в опосредовании приступа удушья

Вегетативную нервную систему делят на холинергическую, адренэргическую и нехолинергическую-неадренэргическую системы. Ацетилхолиновые рецепторы расположены на гладкомышечных клетках и железах подслизистого слоя. Медиатором парасимпатических волокон является ацетилхолин. Возбуждение всегда вызывает бронхоспазм, блокируемый атропином. Ирритантные рецепторы, являющиеся составной частью холинергической системы, располагаются на границе между эпителием и под эпителиальным слоем, при усиленном вдохе возбуждаются и усиливают бронхоконстрикторное действие вагуса. То же может происходить за счет центрального влияния. Альфа-адренорецепторы, расположенные в гладких мышцах бронхов человека вызывают сужение бронхов под действием гистамина или физической нагрузки. Третья система рецепторов - это разнородная группа, не являющаяся ни адренэргической, ни холинергической. В качестве нейромедиаторов, вызывающих бронхоспазм, предполагается участие аденозина, субстанции P, нейрокинина A и других регуляторных пептидов. Бронхоспазм, вызванный аденозином, подавляется атропином, инталом, кетотифеном но не ксантинами, т.е. аденозин вызывает бронхоспазм путем стимуляции постсинаптических окончаний блуждающего нерва и тучных клеток, нейропептиды могут модулировать реакцию бронхов, взаимодействуя с холинергическими нервами и тучными клетками и еще прямым путем на мышцы, эпителий и сосуды бронхов [194].

Таким образом, БА представляет собой патологический процесс, индуцированный воздействием аллергического стимула с развитием воспалительной реакции, которая опосредуется разными медиаторами. Освобождение медиаторов и их активность находятся под контролем различных систем в организме. Имеются данные, что повышение внутриклеточного уровня циклического аденозинмонофосфата ведет к уменьшению высвобождения медиаторов, повышение цГМФ дает противоположный эффект. Синтез цАМФ зависит от аденилциклазы, функция которой взаимосвязана с β_2 -адренэргическим рецептором. Повышение уровня цАМФ и возникающее запирание кальциевых каналов, наблюдаемое при стимуляции β_2 -рецепторов симпатомиметиками, ведет к бронходилатации. Распад его под влиянием фосфодиэстеразы и увеличение уровня цГМФ дает обратный эффект – бронхоконстрикцию [9, 52, 83].

Уровень цГМФ зависит от активности фермента – гуанилциклазы, который функционирует на холинергическом рецепторе гладкомышечной мускулатуры бронхов. Циклический АМФ блокирует

вход Ca^{++} в клетку, циклический гуанозинмонофосфат усиливает поток Ca^{++} в клетку. Ионы кальция активируют протеазы, которые участвуют в синтезе медиаторов. В среде не содержащей ионы Ca^{++} , высвобождения медиаторов аллергии не происходит [52, 83].

Поэтому в бронхоспазме большую роль играет блокада и снижение активности β_2 -рецепторов (под влиянием инфекции, перераздражения, антител и др.), ответственных за расширение бронхов. Подавление их активности на фоне стимуляции холинергических, α -адренергических и других констриктирующих рецепторов (адренергический дисбаланс) имеет ведущее значение в патогенезе всех форм БА [8].

Психоневрологические аспекты приступа бронхиальной астмы у детей

БА у детей характеризуется выраженной психогенной завиимостью. В настоящее время первичная психогенная БА отрицается, но есть больные, у которых, помимо аллергического в генезе заболевания важным является психический фактор. Он может закрепляться по типу условного рефлекса. Например, приступ бронхоспазма у ребенка с аллергией на цветы провоцируется взглядом на бумажные цветы или рассказом о цветах; может возникнуть содружественный приступ астмы глядя на соседа по палате во время приступа. Психические перегрузки испытывают дети, но только те индивидуумы реагируют приступом БА на эмоциональные раздражители, конституциональный статус которых характеризуется гиперреактивностью бронхов. Провокационная ингаляция гистамином дает закономерную реакцию бронхоспазма, при повторении через некоторое время ложной провокации (дистиллированная вода) тоже получается эффект бронхоспазма. Такие примеры дают основу для создания условно-рефлекторных методов лечения приступов бронхоспазма у детей (чередование ингаляций аэрозолей β -адренергических препаратов с инертным аэрозолем). Если психические факторы и не являются причиной астмы как заболевания, то модификаторы течения болезни сильные. Психотерапевтическое лечение должен получать каждый взрослый и ребенок, страдающие БА. Психотерапия нужна для: 1) стирания условных рефлексов; 2) психологической гипосенсибилизации; 3) обучения общению (мать-дети и другие связи); 4) аутогенной тренировки [135].

Выделяют 4 варианта нервно-психических механизмов БА: истероподобный, неврастеноподобный, психостеноподобный и «шунтовой». При истероподобном варианте больной имеет истероидные черты личности, важное значение для него имеет реакция

окружающих лиц, приступ становится «условно приятным». При неврастеноподобном варианте формируется внутренний конфликт, обусловленный недостаточностью личностных возможностей для реализации завышенных притязаний больного. Для психостеноподобного варианта характерен конфликт противоречивых внутриличностных тенденций, что сопровождается необходимостью принять решение и реализовывать его в поведении. Астматические симптомы избавляют его от этого. «Шунтовой» вариант больше характерен для детского возраста и играет роль в поддержании ригидного стереотипа избегания конфронтации в семье. Например, при начинающейся ссоре родителей ребенок переключает ссору на проблемы, связанные с его здоровьем, и получает усиленную заботу членов семьи.

Кроме перечисленных выше нервно-психических механизмов развития БА, приступы могут быть эпилептоидными по природе и запускаться эпилептическим фокусом в мозгу. Лечение противосудорожными средствами приводит к значительному улучшению состояния. Иногда такую форму называют не бронхиальной астмой, а эпилепсией с синдромом пароксизмальной обструкции бронхов [117].

Биохимические и клеточные основы развития аллергических реакций

При *аллергической реакции немедленного типа* (I тип по Gell и Coombs) центральными клетками, ответственными за контакт антигена с аллергическими антителами, являются тучные клетки и базофилы. Их особенность – наличие на цитоплазматической мембране рецепторов к реактиновым антителам, к которым фиксированы молекулы IgE. В результате реакция антиген-антитело происходит на поверхности этих клеток. Это взаимодействие приводит к высвобождению ряда биологически активных соединений, в первую очередь гистамина, медленно реагирующего вещества анафилаксии (MRB-A), эозинофильного хемотаксического фактора анафилаксии, фактора, активирующего тромбоциты, простагландинов и др. [181].

Одни медиаторы депонированы в гранулах тучных клеток и базофилов (гистамин), другие активно и быстро синтезируются в результате реакции аллерген-IgE. Благодаря хемотаксису к месту аллергической реакции привлекаются тромбоциты, богатые серотонином и активно синтезирующие тромбоксан, нейтрофилы, синтезирующие лейкотриены, компоненты MRB-A, эозинофилы, содержащие ряд ферментов, инактивирующих медиаторы аллергии [155].

Универсальным внутриклеточным регулятором специфической функции клетки считается система циклических нуклеотидов. цАМФ и цГМФ из-за своей биологической активности были названы «вторыми посредниками» («second messenger»), роль первых посредников отводится гормонам. В большинстве клеток действие цАМФ и цГМФ разнонаправлено и, таким образом, соотношение этих медиаторов с точки зрения регуляции становится определяющим. Относительное преобладание цГМФ вызывает сокращение гладкомышечных клеток, дегрануляцию тучных клеток, увеличивает белоксинтетическую активность лимфоцитов. Изменения, связанные с повышением уровня цАМФ, направлены противоположно. Уровень циклических нуклеотидов в клетке контролируется активностью синтезирующих и метаболизирующих их ферментов: аденилатциклаза (АЦ) катализирует синтез цАМФ из АТФ, а гуанилатциклаза (ГЦ) – синтез цГМФ из ГТФ [22].

Метаболизм циклических нуклеотидов происходит с участием цАМФ-, цГМФ-зависимых фосфодиэстераз, переводящих цАМФ и цГМФ в нециклические АМФ и ГМФ соответственно. Другой путь уменьшения циклических нуклеотидов в клетке – это их вывод через цитоплазматическую мембрану в межклеточную жидкость, а затем в другие жидкости организма [Богач П. Г. и др., 1981].

Циклазы АТФ и ГТФ локализуются на внутренней поверхности клеточной мембраны, и их активность регулируется расположенными на наружной поверхности клетки рецепторами, специфичными по отношению к тому или иному биологически активному веществу (гормону или медиатору). Связывание гормона с рецептором приводит к инициации биохимических реакций, необходимых для осуществления конечного (тканевого) эффекта данного гормона. Под рецепторами клетки понимают химические структуры, содержащие высокоспецифичные участки для связывания биологически активного соединения [Levy, 1979]. Так, с аденилатциклазой позитивно связаны (β -2-адренорецепторы, поэтому уровень цАМФ в клетке отражает симпатическое влияние, тогда как с гуанилатциклазой связаны М-холинорецепторы и ее активация приводит к повышению синтеза цГМФ, чем обеспечивается ответ клетки на парасимпатический сигнал.

На поверхности мембраны одной клетки могут присутствовать одновременно рецепторы нескольких биологически активных веществ, связанных с одним и тем же ферментом, что приводит к сходной реакции при воздействии каждого из этих веществ. Так, клетка гладкой мускулатуры дыхательных путей располагает рецепторами гистамина, ацетилхолина. ПГФ_{2a} и другими, каждый из которых активирует гуанилатциклазу. В связи с этим гистамин, ацетилхолин, ПГФ_{2a}

вызывают сокращение гладкой мускулатуры бронхов (бронхоспазм) [99].

Для одного и того же биологически активного вещества может существовать несколько типов рецепторов. Например, по отношению к катехоламинам существуют α -, β -1- и β -2-рецепторы, к гистамину – рецепторы 1-го и 2-го типов (H_1 , и H_2), к ацетилхолину – М- и Н-холинорецепторы.

Наконец, взаимодействие между рецептором, локализованным на наружной поверхности мембраны, и ферментом, расположенным на внутренней ее поверхности, осуществляется посредством передатчиков (трансммиттеров). Важную роль в этом процессе играют фосфолипиды мембраны, физико-химические свойства которых во многом определяют чувствительность рецепторов к сигнальным веществам, их узнавание и связывание, а также передачу импульса к ферментам клеточного метаболизма.

Таким образом, сигнальное вещество приводит к активации специфического рецептора. Информация об этом событии при участии трансмиттеров передается на внутреннюю поверхность мембраны клетки к соответствующим ферментам, изменяя их активность. Вследствие этого изменяется уровень соответствующего циклического нуклеотида, чем и определяется реакция клетки на стимул. Такая схема предполагает также, что ответ клетки на сигнал во многом зависит от наличия и количества рецепторов к соответствующим биологически активным веществам и функционального состояния всего рецепторного аппарата клетки [209].

Изменения в циклазной системе весьма характерны для аллергических реакций и болезней. Они наиболее изучены при бронхиальной астме. Закономерное снижение уровня цАМФ при atopической форме болезни позволило в 1968 г. Szentivanyi предложить теорию, в которой центральным звеном патогенеза предполагалась частичная блокада β_2 -адренорецепторов. В дальнейшем нарушение соотношения циклических нуклеотидов и активности ферментов синтеза и метаболизма цАМФ при аллергических болезнях, в том числе у детей, отмечали многие исследователи [Баканов М. И. и др., 1979; Кожемякин Л. А., Коростовцев Д. С., 1979; Юрков Ю. А. и др., 1983, и др.]. Мы совместно с сотрудниками кафедры биохимии МГУ показали, что во время приступа бронхиальной астмы при сохранной базальной активности аденилатциклазы уменьшается абсолютное количество β -адренорецепторов на цитоплазматической мембране лимфоцитов ($81,9 \pm 8,6$ до $54,2 \pm 3,6$ фмоль/мг; $p < 0,05$). Кроме того, нарушается механизм передачи гормонального сигнала, о чем свидетельствует резкое снижение активации аденилатциклазы изопротеренолом и фторидом натрия. Это указывает на нарушение кооперации между

компонентами рецепторного комплекса, что, возможно, связано с повышением микровязкости мембраны во время приступа. При ингаляционном тестировании у детей и взрослых, больных бронхиальной астмой, отмечено повышение чувствительности рецепторов бронхиального дерева к медиаторам анафилаксии [Волокиина Т. В., Зисельсон А. Д., 1983]. Таким образом, изменение функционального состояния рецепторного аппарата клетки и сдвиги внутриклеточной регуляции являются необходимым звеном патогенеза аллергических болезней [8, 26, 52].

Процесс дегрануляции тучной клетки (базофила) в результате реакции аллерген-антитело (IgE) на ее поверхности осуществляется механизмом, отличающимся от дегрануляции, вызванной другими стимулами, например, C5-фракцией комплемента, иодоформом, лимфоцитарными продуктами и др. [Гущин И. С. и др., 1975; Гущин И. С., 1976; Lichtenstein, 1971, 1975; Sigaranian, Hook, 1976]. Кооперирование аллергена с двумя молекулами IgE приводит к быстрому падению уровня цАМФ и повышению проницаемости для ионов кальция. Внеклеточный кальций необходим для высвобождения гистамина и других медиаторов аллергической реакции. Указанные биохимические сдвиги приводят к дестабилизации тучных клеток и базофилов, что выражается в их дегрануляции, синтезе и высвобождении медиаторов. Биологически активные вещества, влияющие на уровень циклических нуклеотидов и кальциевую проницаемость мембран в клетках-мишенях (тучных клетках, лейкоцитах, тромбоцитах), модулируют процесс высвобождения медиаторов. К ним относятся катехоламины, простаноиды, гистамин, глюкокортикостероиды, некоторые медикаменты [25, 224].

Высвобождающиеся медиаторы аллергической реакции оказывают самое различное местное и общее действие на ткани, формируя патофизиологическую стадию аллергической реакции [Адо А. Д., 1978]. С точки зрения аллергологии их можно классифицировать следующим образом [Plaut, Lichtenstein, 1978]: 1) повышение сосудистой проницаемости и сокращение гладкой мускулатуры; 2) инициация хемотаксиса и активация других клеток, участвующих в воспалении; 3) модуляция высвобождения других медиаторов [26].

Гистамин – биогенный амин, занимающий одно из центральных мест в аллергической реакции немедленного типа. Он обнаружен почти во всех органах, тканях, жидких средах и выделениях организма, но еще неизвестно, содержится ли он в костной и хрящевой ткани. Его концентрация наибольшая в органах, соприкасающихся с внешней средой: коже (главным образом в эпидермисе), желудочно-кишечном тракте, легких [Вайсфельд И. Л., Кассиль Г. Н., 1981]. Одним из важных

депо гистамина служат тучные клетки и базофилы, где он накапливается в гранулах [26, 78].

Основным путем образования внутриклеточного гистамина является декарбоксилирование L-гистидина. Гистидиндекарбоксилаза обнаруживается в тучных клетках, базофилах, а также в эпидермисе, желудочно-кишечном тракте, центральной нервной системе. Экзогенный гистамин образуется при декарбоксилировании гистидина белков пищи в просвете кишечника и поступает с некоторыми продуктами питания. Последние два источника имеют второстепенное значение. У человека обнаружено два пути метаболизма гистамина, катализируемые, диаминооксидазой (гистаминазой) и гистамин-N-метилтрансферазой. Эти ферменты неравномерно распределены в органах и тканях человека и животных, обнаруживаются в печени, почках, слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта, мозге [Kovelas et al., 1976], а гистаминаза – в коже, эозинофилах, нейтрофилах. Инактивация гистамина путем ацетилирования или метилирования боковой цепи у человека и млекопитающих не обнаружена.

Parrot и сотр. в 50-е годы обнаружили способность сыворотки крови здоровых людей связывать гистамин – эффект, названный гистаминопексией. При аллергических болезнях (бронхиальная астма, крапивница, аллергический ринит) гистаминопектическая активность сыворотки резко падала [Вайсфельд И. Л., Беренбейн Б. А., 1966; Вайсфельд И. Л., Гольдмап И. И., 1976; Parrot, Urquia, 1951]. Гипофиз- и адреналэктомия приводили к полной утрате гистаминопектического эффекта, тогда как введение кортизона значительно его восстанавливало. Природа фактора, связывающего гистамин в сыворотке крови здоровых людей, окончательно не установлена, но обнаружены белок и гликопротеиды [Durand et al., 1974], обладающие сродством к гистамину и образующие относительно стабильный комплекс с ним [135].

Физиологические и патологические эффекты гистамина опосредуются H_1 - и H_2 -рецепторами клеток, локализованными на наружной поверхности цитоплазматической мембраны. У человека стимуляция H_1 -рецепторов вызывает сокращение гладкой мускулатуры дыхательных путей (бронхоспазм), повышение сосудистой проницаемости (синергично с H_2 -рецепторами), усиление бронхиальной секреции, стимулирует биосинтез гистамина. Стимуляция H_2 -рецепторов увеличивает желудочную секрецию, стабилизирует тучные клетки и базофилы, подавляет функцию других воспалительных и иммунокомпетентных клеток, приводит к активации аденилатциклазы и повышению уровня цАМФ. Работы N. D. Goldberg и соавт. (1975) показывают частное антагонистическое действие гистаминовых

рецепторов 1-го и 2-го-типов, что позволяет предположить, что H_1 -эффекты опосредованы цГМФ. Те тканевые эффекты, где H_1 и H_2 -рецепторы действуют синергично, по-видимому, опосредованы цАМФ [Klein I., Levey G. S., 1971; Baudry M. et al., 1975].

При аллергических болезнях выявляется отчетливое преобладание H_1 -эффектов гистамина. Вдыхание гистамина больными бронхиальной астмой вызывает бронхоспазм при концентрации медиатора, во много раз меньшей, чем у здоровых людей, что указывает на дисфункцию рецепторного аппарата клеток. Уровень гистамина у этих больных выше нормы, особенно во время приступа и после него [Соколова Т. С., 1968] [135, 142].

Соединения, влияющие на уровень цАМФ в тучных клетках, изменяют и активность дегрануляции под влиянием иммунологического стимула и соответственно выброс гистамина. Резник И. Б. и Беспалько Н. Н. в 1983 г. установили, что повышение уровня простагландина E_2 , мощного активатора аденилатциклазы, приводит к снижению концентрации гистамина в крови детей, больных бронхиальной астмой; выявленная отрицательная корреляционная связь между этими показателями достоверна [78].

Гистаминовые рецепторы 2-го типа на тучных клетках играют важную роль в механизме обратной отрицательной связи, обеспечивающем самоограничение аллергической реакции немедленного типа. Так, высвободившийся гистамин наряду с действием на клетки-мишени 2-го порядка, по-видимому, опосредованно через систему цГМФ, при дальнейшем повышении концентрации вызывает активацию H_2 -рецепторов тучных клеток, накопление в них цАМФ, что приводит к их стабилизации. Угнетение гистамином высвобождения гистамина из базофилов человека было показано в работах Lichtenstein, Gillespie (1973, 1975) [135].

Медленно реагирующее вещество анафикилии (МРВ-А) также является важнейшим медиатором аллергической реакции. Термин «медленно реагирующее вещество» был предложен для обозначения биологически активного соединения, полученного из легкого морской свинки при его перфузии ядом кобры. Высвобождение этого вещества в результате аллергической реакции впервые показано Kellaway, Trethewie в 1940 г. и затем тщательно изучено Brocklehurst (1955, 1960, 1963), который назвал его *slow reacting substance of anaphylaxis* (SRS-A). Такое название было дано этому соединению в связи с тем, что максимальное сокращение тест-объекта – отрезка подвздошной кишки морской свинки – при его воздействии наступает через несколько минут, в отличие от гистамина, вызывающего быстрое сокращение (в течение нескольких секунд).

Различна и кинетика этих медиаторов во время анафилактической реакции. Как уже упоминалось, снижение уровня цАМФ и поступление ионов кальция в клетку приводят к высвобождению гистамина, «заблаговременно» депонированного в гранулах тучных клеток. В отличие от гистамина, МРВ-А не накапливается в клетке, а синтезируется на мембранных образованиях после стимуляции. Вначале оно накапливается только интрацеллюлярно, а спустя несколько минут распределяется как в цитоплазме, так и во внеклеточной среде. По данным А. Д. Адо, Л. М. Ишимовой (1964, 1978), в перфузате изолированных легких сенсibilизированной морской свинки гистамин обнаруживается через 30 с после разрешающего воздействия аллергена, а его максимальная концентрация определяется на 1-2-й минуте и затем постепенно падает к 5-6-й минуте. При этом МРВ-А через 30 с не обнаруживается, к 1-й минуте появляется очень незначительное его количество, а пик концентрации отмечен на 5-6-й минуте [1, 3].

Химическая структура МРВ-А долгое время была неизвестна. Предположение о том, что его компонентом является нейраминовая кислота, оказалось ошибочным. К концу 70-х годов внимание исследователей стали привлекать биологически активные продукты метаболизма арахидоновой кислоты. Шведские исследователи Borgeat и Samuelsson (1979) идентифицировали химическую структуру этих соединений, названных лейкотриенами, так как они секретиrowались лейкоцитами кролика и человека. В 1979 г. Parker изложил факты, указывающие на то, что МРВ-А также является производным арахидоновой кислоты. В том же году Borgeat, Samuelsson опубликовали данные по химической структуре МРВ-А, отнесенного к лейкотриенам [Samuelsson et al., 1979; Murphy et al., 1979]. В настоящее время МРВ-А рассматривают как смесь лейкотриенов ЛТ-С4 и ЛТ-D4 [Piper et al., 1982] [165, 172].

Показано участие лейкотриенов в формировании локального отека; в частности, ЛТ-D4 больше повышает сосудистую проницаемость у морских свинок и крыс, чем ЛТ-С4. Предполагают, что ЛТ-С4 значительно более активный вазоконстриктор. Это маскирует его способность повышать сосудистую проницаемость. По повышению сосудистой проницаемости действие ЛТ-С4 приблизительно равно брадикинину, в 5-10 раз выше, чем у гистамина [Ueno et al., 1981], и в 100 раз выше, чем у ПГЕ2 [Gulati et al., 1983].

При сравнении действия ЛТ-D4 и гистамина на гладкомышечный препарат тонкой кишки морской свинки выявлено, что ЛТ-D4 имеет больший латентный период и активирует поздний тонический компонент сокращения. Ингаляция ЛТ-С и ЛТ-D вызывала бронхоспазм и кашель у здоровых добровольцев. Интал не

предотвращает указанное действие лейкотриенов, но предварительная ингаляция антагонистов МРВ-А изменяла реакцию на лейкотриены, в основном снижая «лейкотриеновый кашель» [Holroyde et al., 1981], и подавляла сокращение подвздошной кишки морской свинки в ответ на воздействие экссудата аллергического воспаления у крыс [Ohuchi et al., 1982] [151, 172].

Приведенные выше данные свидетельствуют о том, что гистамин и МРВ-А действуют синергично на гладкую мускулатуру и сосудистое русло. Они также могут вызывать синтез других медиаторов, в частности простагландинов. Лейкотриены и гистамин, по-видимому, играют роль и хемотаксического фактора. Все перечисленное позволяет считать эти соединения центральными медиаторами, формирующими симптомы аллергического воспаления при анафилактических реакциях.

Простагландины являются родственными лейкотриенам (МРВ-А) веществами, продуктами метаболизма арахидоновой (в меньшей степени линолевой и линоленовой кислоты), обладающими очень высокой биологической активностью. Простагландины активно участвуют в регуляции физиологических функций организма [79].

Процесс сенсibilизации лабораторных животных сопровождается изменениями в метаболизме этой группы соединений; в частности, соотношение «первичных» или «классических» ПГЕ и ПГF2а изменяется, последнего становится больше. Контакт аллергена с сенсibilизированными тканями лабораторных животных и человека *in vitro* наряду с другими медиаторами аллергии резко повышает синтез простагландинов. Это позволило отнести их к медиаторам аллергии. Гистамин, брадикинин, ацетилхолин значительно усиливают синтез простагландинов, и, по-видимому, с этим действием связаны многие эффекты перечисленных биологически активных веществ. В данном случае простагландины играют роль вторичных медиаторов аллергии [149].

Однако наряду с активацией синтеза простагландинов под влиянием медиаторов аллергии реакция между аллергеном и антителом может непосредственно инициировать их активный синтез. Например, в работе Adkinson и соавт. (1979) показано, что анафилактическое высвобождение из сенсibilизированной ткани легкого человека лишь в незначительной степени опосредуется гистамином: прирост концентрации ПГЕ и ПГF2а под влиянием гистамина составил 1/10 прироста под влиянием аллергена амброзии. Таким образом, простагландины можно рассматривать и как первичные медиаторы аллергии немедленного типа [79].

Следует отметить, что простагландины действуют модулирующе на течение аллергической реакции, обмен и кинетику медиаторов. ПГЕ, ПГА1 и ПГD2 снижают дегрануляцию тучных клеток, высвобождение

гистамина, серотонина, лизосомальных ферментов [Usardi et al., 1978]. ПГF_{2a}, напротив, либо не подавлял высвобождение медиаторов и клеток-мишеней, либо, наоборот, усиливал этот процесс.

Действие простагландинов обусловлено механизмами, схожими с рассмотренными ранее: в цитоплазматической мембране чувствительных клеток расположены специфические рецепторы простагландинов, связанные с циклазной системой. ПГЕ стимулирует образование цАМФ, а ПГF_{2a} – цГМФ [Кьюэл Ф., 1979]. Влияя на уровень циклических нуклеотидов в гладкомышечных клетках, ПГF_{2a} воздействует на сокращение, а ПГЕ – на релаксацию гладкой мускулатуры.

Изучение уровня простагландинов и их метаболитов в плазме крови и моче больных бронхиальной астмой и аллергодерматозами свидетельствует об их участии в патогенезе аллергических болезней у взрослых и детей [Чучалин А. Г. и др., 1979; Резник И. Б., 1980; Матус П. И., 1982; Svanborg et al., 1973; Okazaki et al., 1974].

У больных бронхиальной астмой выявлено повышение чувствительности к ПГF_{2a} в 150-8000 раз по сравнению со здоровыми при ингаляции, что значительно больше гиперчувствительности к гистамину. Больные атопической бронхиальной астмой наиболее чувствительны к ингаляции этих медиаторов [79, 99, 101].

В ряде случаев система простагландинов может играть роль адаптационного механизма. Увеличение уровня ПГЕ при бронхиальной астме выявлено рядом исследователей [Allegra et al., 1976j; Nemoto et al., 1976]. Повышение ПГЕ у больных бронхиальной астмой связывают с регулирующей функцией системы простагландинов. В наших исследованиях [Резник И. Б., 1981] у ряда больных детей уровень ПГЕ значительно повышался после приступа бронхиальной астмы, значительно превышая концентрацию ПГF_{2a}, что можно объяснить участием ПГЕ в восстановлении бронхиальной проходимости.

Кроме лейкотриенов и простагландинов, во взаимодействии медиаторов аллергии участвуют и другие соединения группы простаноидов: тромбоксаны и простаглицлин (ПГI₂) [Taylor W. A., Sheldon D., 1977; Engineer et al., 1978; Piper et al., 1982] [79].

Брадикинин – центральное биологически активное соединение (группа соединений) в кинин-калликреиновой системе, он тесно связан с аллергической реакцией немедленного типа. Брадикинин представляет собой нонапептид следующей структуры: Арг-Про-Про-Гли-Фен-Сер-Про-Фен-Арг. Существует также тканевая форма – декапептид лизилбрадикинин (каллидин) и метионил лизилбрадикинин, обнаруженный в моче.

Брадикинин образуется из содержащегося в плазме предшественника, кининогена. Эта реакция катализируется

калликреином, высвобождающимся при анафилактической реакции из лейкоцитов (базофилов), или базофильным калликреином анафилаксии (БК-А). Его относят к первичным медиаторам аллергии. Его фармакокинетика схожа с кинетикой гистамина: при добавлении аллергена к сенсibilизированным клеткам они дают быстрое, зависимое от дозы высвобождение БК-А. БК-А является центральным звеном, связывающим аллергическую реакцию с системой кининов. На выброс калликреина в результате аллергической реакции указывает снижение уровня кининогена в крови при экспериментальной анафилаксии у собак. У больных бронхиальной астмой при астматическом состоянии также снижается уровень кининогена плазмы по сравнению с ремиссией заболевания [Юренев П. Н. и др., 1976]. На вероятное участие кинин-калликреиновой системы в патогенезе аллергических состояний указывают и фармакологические эффекты брадикинина: вызывает мощное сокращение гладкой мускулатуры, повышает сосудистую проницаемость, вызывает боль [78, 103].

На клетки-мишени брадикинии действует, по-видимому, через специфический рецептор [Uglesity et al., 1983], опосредованно через простаноиды. Во-первых, под влиянием брадикинина активируется фосфолипаза- A_2 , отщепляющая арахидоновую кислоту (и другие полиненасыщенные жирные кислоты) от фосфолипидов клеточных мембран, что увеличивает количество субстрата, необходимого для синтеза простаноидов. В прямых исследованиях [Uglesity et al., 1983] показано стимулирующее действие брадикинина на высвобождение ПГЕ, PGF_{2a} , простаглицлина. Во-вторых, введение ингибиторов синтеза простаглицлинов (индометацина ацетилсалициловой кислоты) блокировало этот синтез под влиянием брадикинина и подавляло его бронхоконстрикторное действие [Schremme et al., 1979]. Кроме того, брадикинин через систему простаглицлинов влияет на высвобождение гистамина и серотонина. Исследования, где введение ингибиторов синтеза простаглицлинов не снимало ряд эффектов брадикинина, не исключают посреднической роли простаноидов в связи с выявленной биологической активностью нециклических производных арахидоновой кислоты лейкотриенов [26, 99].

На патогенетическую роль брадикинина при аллергических болезнях указывает не только изменение уровня кининогена в крови больных, но и эффективность ингибиторов кинин-калликреиновой системы (контрикал, трасилол) у ряда больных алергодерматозом и бронхиальной астмой [Юренев П. Н. и др., 1976].

Серотонин (5-гидрокситриптами́н) – вазоактивный амин, который высвобождается из тромбоцитов во время аллергической реакции. Серотонин синтезируется из триптофана и метаболизируется моноаминоксидазой. Кроме того, он связывается тромбоцитами и

альбуминами сыворотки крови – «серотонинопексия» [Юренев П. Н. и др., 1976] [103].

Серотонин вызывает сокращение гладкой мускулатуры, повышает сосудистую проницаемость, стимулирует высвобождение лимфоцитарных медиаторов [Foon et al., 1976].

Данные, касающиеся изменения уровня серотонина в крови и тканях в процессе аллергической реакции и влияния антисеротониновых препаратов на ее патофизиологическую стадию в эксперименте и клинике, противоречивы. В связи с этим роль серотонина как медиатора аллергической реакции нельзя считать доказанной [78].

Фактор, активирующий тромбоциты (ФАТ), относится к числу соединений, пусковым механизмом для синтеза которых является реакция аллергена с антителом на поверхности тучной клетки. Изучен он недостаточно. У человека источником ФАТ, по-видимому, являются базофилы и тучные клетки. Химическая структура ФАТ не установлена, но он инактивируется фосфолипазами [Plaut, Lichtenstein, 1978]. ФАТ вызывает высвобождение медиаторов тромбоцитов (серотонина). Вероятно, он взаимодействует со специфическими рецепторами [320].

Нейтрофильный хемотаксический фактор анафилаксии (НХФ-А) впервые обнаружен в клинике в 1977 г. С. J. Atkins и соавт. у больных бронхиальной астмой после ингаляции специфического антигена, причем хромогликат натрия предупреждал появление НХФ-А в крови, что предполагает выделение этого медиатора из тучных клеток. Неиммунные стимулы также способны приводить к высвобождению НХФ-А (при так называемой холодовой и солнечной аллергии, холинергической крапивнице, «аллергии» к физической нагрузке и т. п.). В химическом отношении НХФ-А представляет собой высокомолекулярное соединение (молекулярная масса около 750000), чувствительное к обработке протеолитическими ферментами.

Обычно отмечают параллелизм между высвобождением НХФ-А и гистамина, но в ряде случаев можно наблюдать более позднее повышение в крови НХФ-А (через 3 ч после антигенного раздражения), когда начальные симптомы реакции, обусловленные гистамином, уже исчезли [Kay, Leo, 1982]. Возможно, НХФ-А играет роль при поздних кожных реакциях, опосредованных IgE, когда на месте реакции обнаруживаются привлеченные нейтрофилы [273].

Эозинофильный хемотаксический фактор анафилаксии (ЭХФ-А) является первичным медиатором, который депонирован в тучных клетках и синтезируется в процессе аллергической реакции в базофилах [Czarnetzki, 1976]. Наряду с тучными клетками и базофилами ЭХФ, аналогичный ЭХФ-А, выделяется нейтрофилами и самими эозинофилами. В легких человека ЭХФ-А составляют два тетрапептида:

Вал-Гли-Сер-Глу и Ала-Гли-Сер-Глу [Goetzl, Austen, 1975] и, возможно, другие низкомолекулярные соединения. ЭХФ-А инактивируется продуктами, вырабатываемыми нейтрофилами [100, 118].

Взаимодействие между ЭХФ-А и эозинофилом происходит, вероятно, посредством мембранных рецепторов [Czarnetzki et al., 1976]. Действие этого медиатора заключается в привлечении эозинофилов к месту аллергической реакции, цель которого, по-видимому, состоит в инактивации гистамина и других повреждающих медиаторов ферментными системами этих клеток. Некоторой хемотаксической активностью по отношению к эозинофилам, т.е. действием, синергичным ЭХФ-А, обладают гистамин, калликреин, некоторые фракции комплемента и продукты лимфоцитов [118].

При *аллергических реакциях замедленного (IV типа)* роль антигенов выполняют сенсibilизированные Т-лимфоциты. В ответ на антигенную стимуляцию эти клетки высвобождают ряд макромолекулярных медиаторов, объединенных под названием «лимфокины». Некоторые из этих соединений оказывают хемотаксическое действие, другие обеспечивают иммобилизацию клеток в очаге, третьи усиливают функциональную активность, пролиферацию, фагоцитоз привлеченных к реакции клеток. В реакцию вторично вовлекаются тканевые тучные клетки; высвобождая свои медиаторы, они вызывают указанные ранее эффекты. Биогенные вазоактивные амины тучных клеток и, по-видимому, некоторые лимфокины, повышая порозность сосудистой стенки в месте воспаления, способствуют хемотаксису клеток из циркуляции в очаг аллергической альтерации. Под влиянием Т-лимфоцитов и антигена макрофаги также вырабатывают ряд факторов, участвующих в аллергическом воспалении (монокины). Наконец, лимфоциты и привлеченные гранулоциты выделяют вещества, повреждающие клетки-мишени. В настоящее время охарактеризовано более 3 десятков лимфокинов [155].

Хемотаксические факторы привлекают к месту реакции различные виды клеток и представляют собой полипептиды или белки молекулярной массы 1500-150000. Выделены факторы, избирательно вызывающие таксис нейтрофилов, макрофагов, эозинофилов, базофилов [80].

Фактор, угнетающий миграцию макрофагов, – MIF (migration inhibition factor) – соединение белковой природы, вырабатывается сенсibilизированными лимфоцитами при контакте с антигеном. Он тормозит миграцию макрофагов, способствуя их накоплению в очаге аллергического воспаления, кроме того, усиливает фагоцитарную активность макрофагов и, по-видимому, подавляет миграцию полиморфонуклеарных лейкоцитов.

Фактор, агглютинирующий макрофаги, – гликопротеид, вырабатывается в тех же условиях и способствует склеиванию макрофагов.

Митогенные факторы представляют собой группу соединений, повышающих пролиферативную активность лимфоцитов. К их числу относятся медиаторы, с 1979 г. обозначаемые термином «интерлейкины». Различают интерлейкины лимфоцитарного и макрофагального происхождения. ИЛ-1 – монокин, вырабатывается макрофагами после антигенной стимуляции, действует на Т-хелперы, вызывая их пролиферацию и запуская выработку ими ИЛ-2. В свою очередь этот лимфокин через специфический рецептор активирует эффекторные лимфоциты – специфические Т-киллеры и естественные киллеры. ИЛ-3 – лимфокин, избирательно увеличивающий цитотоксическую активность некоторых типов эффекторных и, возможно, хелперных клеток. ИЛ-1 и, по-видимому, некоторые лимфокины могут усиливать иммунный ответ, не только увеличивая количество Т-хелперов, но и стимулируя созревание предшественников В-лимфоцитов и пролиферацию В-клеток [Duncan et al., 1982; Giri et al., 1984] [11, 26].

Интерфероны – белки, вырабатываемые Т-лимфоцитами, преимущественно Т-хелперами [Martinez-Maza et al., 1984], под влиянием антигена в присутствии макрофагов модулируют течение аллергической реакции замедленного типа, усиливая функцию макрофагов, естественных и специфических киллеров [11].

Фактор переноса – соединение сложной химической структуры, молекулярная масса 10000. Он передает информацию об антигене другим лимфоцитам, вызывая у них состояние специфической сенсibilизации; может пассивно передавать «иммунологическую память» другому организму.

Лимфотоксины – группа соединений молекулярной массы 10000-130000, вызывающих повреждение или лизис несущих антиген клеток-мишеней. Одновременно они повреждают другие клеточные элементы в очаге аллергического воспаления.

Лизосомальные ферменты, высвобождающиеся в процессе фагоцитоза и лизиса клеток и обладающие повреждающим действием, также участвуют в альтерации ткани в месте аллергической реакции замедленного типа.

Активность клеток, участвующих в аллергической реакции IV типа (лимфоциты, макрофаги, гранулоциты), как и тучных клеток и базофилов, контролируется циклазной системой. Соединения, влияющие на уровень циклических нуклеотидов (катехоламины, метилксантины, простагландины, гистамин), могут модулировать течение этой реакции [80, 230].

Таким образом, в развитии аллергической реакции IV типа задействованы клетки различных типов. Из числа медиаторов, вырабатываемых в процессе реакции, можно выделить факторы, обеспечивающие локализацию участвующих клеток (вызывающие воспалительную реакцию сосудов, хемотаксис различных клеток и их мобилизацию в очаге), факторы, активирующие привлеченные клетки, и факторы, обладающие непосредственно повреждающим действием. Некоторые медиаторы можно отнести к различным группам, так как они дают одновременно несколько эффектов.

Аллергическая реакция II (цитотоксический) и III (иммунокомплексный) типов протекает с участием комплемента. Он представляет собой комплекс белков, каскадно активирующихся в результате иммунной реакции и дающих различные биологические эффекты. Отдельные компоненты комплемента обозначаются цифрой. Образование комплекса антиген-антитело приводит к соединению трех неактивных субъединиц 1 компонента комплемента C1q, C1r и C1s, в результате чего образуется активированная фракция, обозначаемая черточкой над цифрой (C1). C1-расщепляет C2 на C2a и C2b, а C4 на C4a и C4b, в результате образуется комплекс C2a4b, представляющий собой фермент C3-конвертазу. Последний катализирует реакцию C3-C3a+C3b. На следующем этапе образуется комплекс C2a4b3b, который является 3-м ферментом, расщепляющим C5 на C5a и C5b, а также активирующим C6, C7, C8 и C9 [11, 12, 127].

Наряду с описанным классическим путем активации комплемента существует альтернативный, активирующий систему начиная с C3. Активация комплемента по альтернативному пути инициируется неиммунными факторами, но этот вариант реакции может встречаться при аллергических заболеваниях наряду с классическим [Дворецкий Л. И. и др., 1984] [12].

Активные компоненты комплемента выполняют ряд медиаторных функций при аллергическом воспалении. C3a, C5a, C567 являются хемотаксическими факторами. Включение C56789 в цитоплазматическую мембрану клетки-мишени приводит к ее лизису. Комплекс антиген-антитело-C3b соединяется с рецептором к C3b, присутствующим на плазмолемме нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов («иммунное прилипание»), с последующим фагоцитозом иммунных комплексов C3a и C5a являются анафилотоксинами, они вызывают высвобождение медиаторов тучными клетками и базофилами. Таким образом, комплемент, а также высвобождающиеся лизосомальные ферменты можно условно рассматривать как медиаторы аллергической реакции II и III типов [Пыцкий В. И. и др., 1984] [11, 12, 75, 100, 246].

Классификация бронхиальной астмы

Многообразие механизмов, участвующих в развитии БА, сочетание реакций аллергизации с совокупностью физиологических нарушений создают в клинике различные варианты проявления астмы, ее течения и исходов. Эти особенности БА нашли выражение во многих классификациях, предложенных различными авторами. Создание универсальной классификации БА встречает определенные трудности из-за гетерогенности этого заболевания. В прошлом БА считали только истинно аллергическим заболеванием. Эти взгляды нашли отражение в классификации аллергических форм астмы по А. Д. Адо (1968). В ней выделена предастма и две формы БА: атопическая и инфекционно-аллергическая. Атопической формой является астма, которая обусловлена неинфекционными аллергенами через IgE – зависимый механизм. Инфекционно-аллергической формой считали заболевание, вызываемое аллергенами микробов, которые могут формировать как немедленные реакции (атопические), так и промежуточные (иммунокомплексные) и замедленные [2, 80].

Терапевт Г. Б. Федосеев (1982, 1984) эту классификацию дополнил с учетом роли вторичных механизмов патогенеза БА. В этом заболевании Г. В. Федосеев выделил этапы развития астмы, 2 формы (**иммунологическую и неиммунологическую**) и 8 патогенетических механизмов ее развития.

Этапы развития. 1. Состояние предастмы (острый и хронический бронхит или пневмония с элементами бронхоспазма, вазомоторного ринита, крапивницы и т. д.); 2. Клинически оформленная БА после первого приступа или астматического статуса.

Патогенетические варианты БА: 1) атопический – с указанием аллергенов; 2) инфекционно-зависимый – с указанием инфекционных агентов и характера инфекционной зависимости; 3) аутоиммунный; 4) дисгормональный – с указанием эндокринного органа, функция которого изменена; 5) нервно-психический; 6) адренергический дисбаланс; 7) первично измененная реактивность бронхов, формирующаяся без участия измененных реакций иммунной, эндокринной и нервной систем, проявляющаяся под влиянием химических, физических раздражителей и инфекционных агентов; 8) холинергический.

Тяжесть течения: 1) легкое течение (единичные легкие приступы удушья, проходящие самостоятельно или после применения таблеток и свечей эуфиллина, теофедрина и т.д.); 2) течение средней тяжести (необходимость использования аэрозолей симпатомиметических средств или инъекций эуфиллина); 3) тяжелое течение (тяжелые затяжные приступы, частые астматические состояния,

требующие комбинированной инъекционной терапии, иногда в сочетании с глюкокортикоидами).

Осложнения: 1) легочные (эмфизема легких, легочная недостаточность, ателектаз, пневмоторакс и т.д.); внелегочные (дистрофия миокарда, легочное сердце, сердечная недостаточность и т.д.).

По данной классификации к иммунологической форме БА следует отнести все аллергические формы: с сенсibilизацией к микробным аллергенам, атопический вариант, а также аутоиммунизацию (когда развивается аутоаллергия) к антигенам легочной ткани (или ткани бронха) или когда образуются антитела непосредственно к β_2 -рецепторам [92].

Классификация БА у детей по И. М. Воронцову предусматривает 2 клинические формы: **иммунологическую и неиммунную**. Вариантами иммунологической формы являются: 1) атопический; 7) атопический и иммунокомплексный; 3) иммунокомплексный. Вариантами неиммунной формы являются: 1) паторецепторный (приступы возникают в ответ на неантигенное раздражение); 2) дисметаболический (приступы на фоне нарушения обмена веществ врожденного или приобретенного генеза. Типичный пример – аспириновая астма).

Тяжесть течения: 1) легкая степень – приступ не чаще 1 раза в месяц, купируется без инъекций; 2) средняя степень – не реже 1 раза в месяц, купируется без инъекций; 3) тяжелая степень – приступ требует инъекции для купирования, частота не имеет значения.

Период течения: 1) предприступный; 2) приступный, 3) астматический статус; 4) постприступный; 5) ремиссия.

Осложнения: 1) ателектаз; 2) пневмоторакс; пневмомедиастинум; 3) правожелудочковая недостаточность; 4) эмфизема хроническая; 5) надпочечниковая недостаточность; 6) психо-неврологические нарушения [11, 27].

На наш взгляд, наиболее полно отражает механизмы формирования БА классификация, предложенная Д. К. Новиковым (1988). Она соответствует принципам классификации аллергических заболеваний вообще, предопределяет основную направленность в лечении и пригодна для использования в педиатрической практике. Согласно этой классификации, варианты астмы группируются на **аллергические формы:** 1) атопическая; 2) инфекционно-аллергическая; 3) аутоиммунная и **псевдоаллергические:** 1) иммунодефицитная, 2) дисметаболическая с вариантами – а) дисгормональная, б) аспириновая, в) астма физического усилия, г) нервно-психическая, д) холинергическая.

Тяжесть течения: легкое; среднетяжелое; тяжелое; особо тяжелое – астматический статус.

Период течения: 1) обострение; 2) приступный период; 3) межприступный; 4) ремиссия (стойкая - 3-5 лет, временная - до 3 лет, сезонная, элиминационная).

Осложнения: 1) легочные; 2) внелегочные; 3) ятрогенные [64]

По рекомендации А. Д. Адо (1978) в диагноз atopической БА необходимо вводить данные о ее вариантах по виду аллергена, механизму развития, стадии и распространенности, по силе сенсibilизации, по особенности фаз обострения. Например, по виду аллергена рекомендуется писать: пылевая atopическая БА или эпидермальная, или химическая и т.д. По механизму – анафилактическая IgE-зависимая или IgG-зависимая, или иммунокомплексная. По стадии и распространенности сенсibilизации – моновалентная, дивалентная, поливалентная, комбинированная или видовая. По силе сенсibilизации (аллерго-лабораторное понятие) – сильная, умеренная, слабая.

Пример формулировки диагноза:

Бронхиальная астма, аллергическая форма, средней тяжести, межприступный период, хроническая эмфизема, поливалентная комбинированная сильная сенсibilизация к бытовым, грибковым, инфекционным, лекарственным аллергенам.

Бронхиальная астма, псевдоаллергическая форма, иммунодефицит неклассифицированный с Т-лимфопенией, недостаточностью секреторного IgA, средней тяжести, приступный период.

Бронхиальная астма, аллергическая (атопическая) форма, легкой тяжести, ремиссия, моноаллергия к пыльце березы слабой степени.

На первый взгляд приводимый пример клинического диагноза кажется громоздким, но при диагностировании БА требуется детальное обследование больного ребенка клиническими и разнообразными параклиническими методами. Диагностика БА должна проводиться на 2-х уровнях обследования: 1-й уровень – это участковый врач, лечащий врач соматического пульмонологического отделения общего профиля; 2-й уровень – аллерголог, лечащий врач специализированного аллергологического отделения [3].

Классификация бронхиальной астмы по МКБ-10

J45.0. Аллергическая
аллергический бронхит
атопическая

экзогенная аллергическая

J45.1. Неаллергическая (псевдоаллергическая)

J45.8. Смешанная (уточняется сочетание форм)

J45.9. Неуточненная астма

J46 Астматический статус

Степени тяжести:

легкая интермиттирующая

легкая персистирующая

средней тяжести

тяжелая [228]

Классификация бронхиальной астмы согласно клиническому протоколу диагностики и лечения бронхиальной астмы Министерства здравоохранения Республики Беларусь, 2006 г (таблица 1) [211].

Таблица 1 – Классификация бронхиальной астмы

Форма болезни	Степень тяжести	Период течения
Аллергическая (обусловлена аллергической гиперчувствительностью)	Легкая интермиттирующая	Период обострения (острый приступ, затяжное состояние бронхиальной обструкции, астматический статус)
Неаллергическая (обусловлена неаллергической гиперчувствительностью)	Легкая персистирующая	
Смешанная	Среднетяжелая персистирующая	
	Тяжелая персистирующая	Период ремиссии

В 2006 г. для более полной оценки пациентов, которые получают медикаментозное лечение БА, был введен – уровень контроля астмы. Таким образом, БА подразделяется на контролируемую, частично контролируемую и неконтролируемую. Для контролируемой астмы характерно полное отсутствие всех проявлений и нормальные показатели функции внешнего дыхания. При частично контролируемой БА наблюдается наличие ограниченного числа симптомов. Неконтролируемое течение данного заболевания на протяжении недели рассматривается как обострение [235].

Согласно последнему международному консенсусу ICON 2012 года по бронхиальной астме у детей [327] выделяют еще и 4-й уровень контроля «полный контроль» и предлагаются критерии контроля для каждого уровня:

1) полный контроль (отсутствуют дневные и ночные симптомы, потребность в препаратах неотложной медицинской помощи, ограничение активности; $ОФВ_1 \geq 80\%$),

2) хороший контроль (дневные симптомы ≤ 2 раз в неделю, ночные симптомы ≤ 1 раза в месяц, потребность в препаратах неотложной медицинской помощи ≥ 2 раз в неделю, отсутствует ограничение активности, $ОФВ_1 \geq 80\%$),

3) частичный контроль (дневные симптомы > 2 раз в неделю, ночные симптомы > 1 раза в месяц, потребность в препаратах неотложной медицинской помощи > 2 раз в неделю, есть ограничение активности, $ОФВ_1 60-80\%$),

4) отсутствие контроля (постоянные дневные симптомы, еженедельные ночные симптомы, ежедневная потребность в препаратах неотложной медицинской помощи, выраженное ограничение активности, $ОФВ_1 < 60\%$).

По данным международного консенсуса по Астме у детей (ICON) 2012 г. [327], астма является самым распространенным хроническим заболеванием нижних дыхательных путей в мировой педиатрии. Астма у детей часто связана с определенными трудностями в связи с созреванием дыхательной и иммунной систем, естественным развитием болезни, недостатком хороших научных доказательств, трудностями с установлением диагноза и доставкой лекарств, а также с разнообразным и часто непредсказуемым ответом на лечение.

Существующие клинические рекомендации и положения консенсусов призваны облегчить принятие медицинских решений по бронхиальной астме у детей; однако, серьезной проблемой остается внедрение этих рекомендаций.

Международное сотрудничество в области астмы, аллергии и иммунологии (iCAALL), образованное в 2012 году EAACI, AAAAI, ACAAI, и WAO, обращается к этой проблеме в данном Международном консенсусе по астме у детей (ICON). Цель этого документа заключается в следующем:

- выделить ключевые положения, общие для многих существующих клинических рекомендаций.
- критически рассмотреть и прокомментировать различия, тем самым, предоставляя справочную информацию в сжатой форме.

Определение астмы.

Астма – это хроническое воспалительное заболевание, связанное с обратимой обструкцией дыхательных путей и бронхиальной гиперреактивностью. Болезнь проявляется повторяющимися эпизодами хрипящего дыхания, кашля, одышки и чувством сдавления в груди.

Классификация.

Классификация астмы удобна при определении тактики ведения пациентов.

Возраст: Существуют различия в патофизиологии и клинических проявлениях астмы в период младенчества, дошкольного, школьного и подросткового возрастов, что отражается на ее лечении.

Фенотипы: Различные патофизиологические механизмы (эндотипы) могут отвечать за различные фенотипы. Тем не менее, фенотипы могут накладываться друг на друга и изменяться в течение времени. Фенотипы следует учитывать при лечении астмы у детей из-за различного ответа на разные виды лечения.

Тяжесть: варьирует от интермиттирующей до тяжелой; ступенчатый подход поможет подобрать лечение на начальном этапе. Обострения могут быть опасными для жизни.

Контроль текущих симптомов и потенциальных рисков является клинической целью для оптимального лечения астмы.

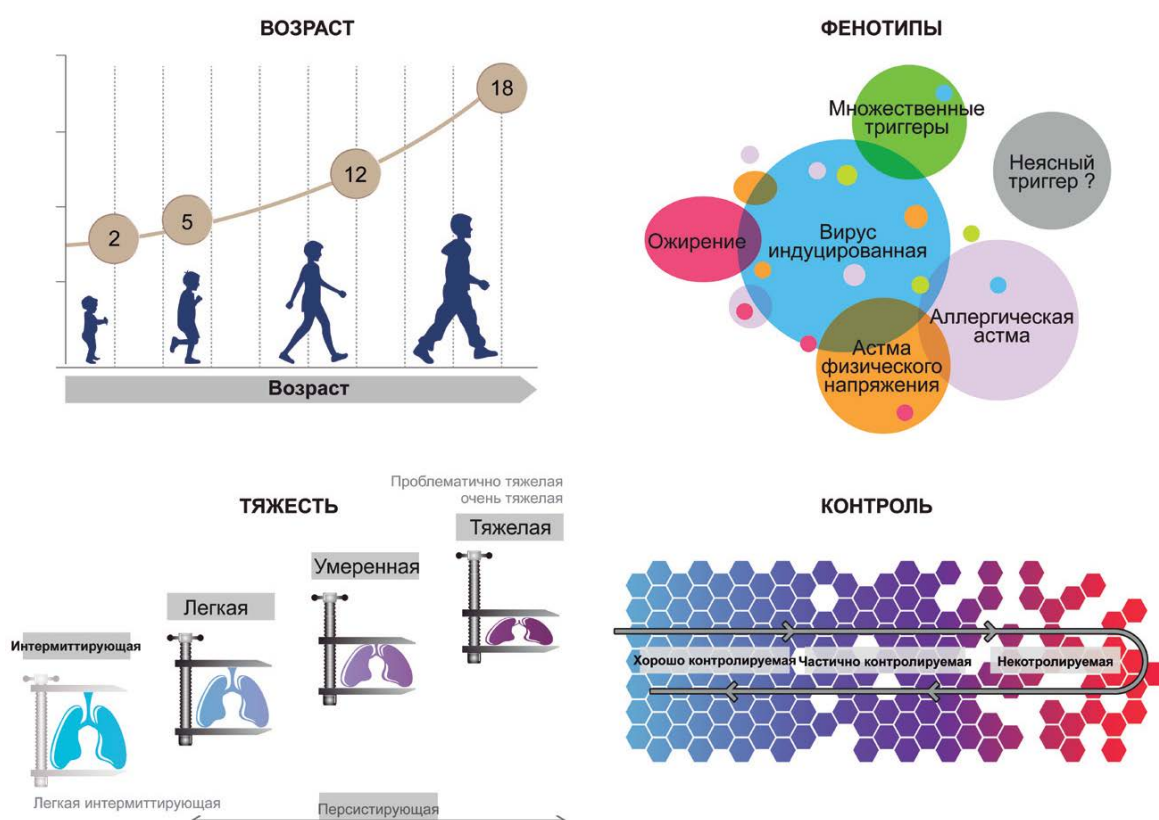


Рисунок 1 – Классификация БА

Патофизиология.

Астма – это хронический воспалительный синдром. При этом у детей, как и у взрослых, возникают патологические изменения дыхательных путей («ремоделирование»). Сужение просвета бронхов

может запускаться аллергенами, вирусами или ирритантами и возникает в результате отека, клеточной инфильтрации, гиперсекреции слизи, сокращения гладких мышц и эпителиальной десквамации. Эти изменения в значительной степени обратимы; тем не менее, при прогрессировании заболевания сужение дыхательных путей может усиливаться и становится необратимым.

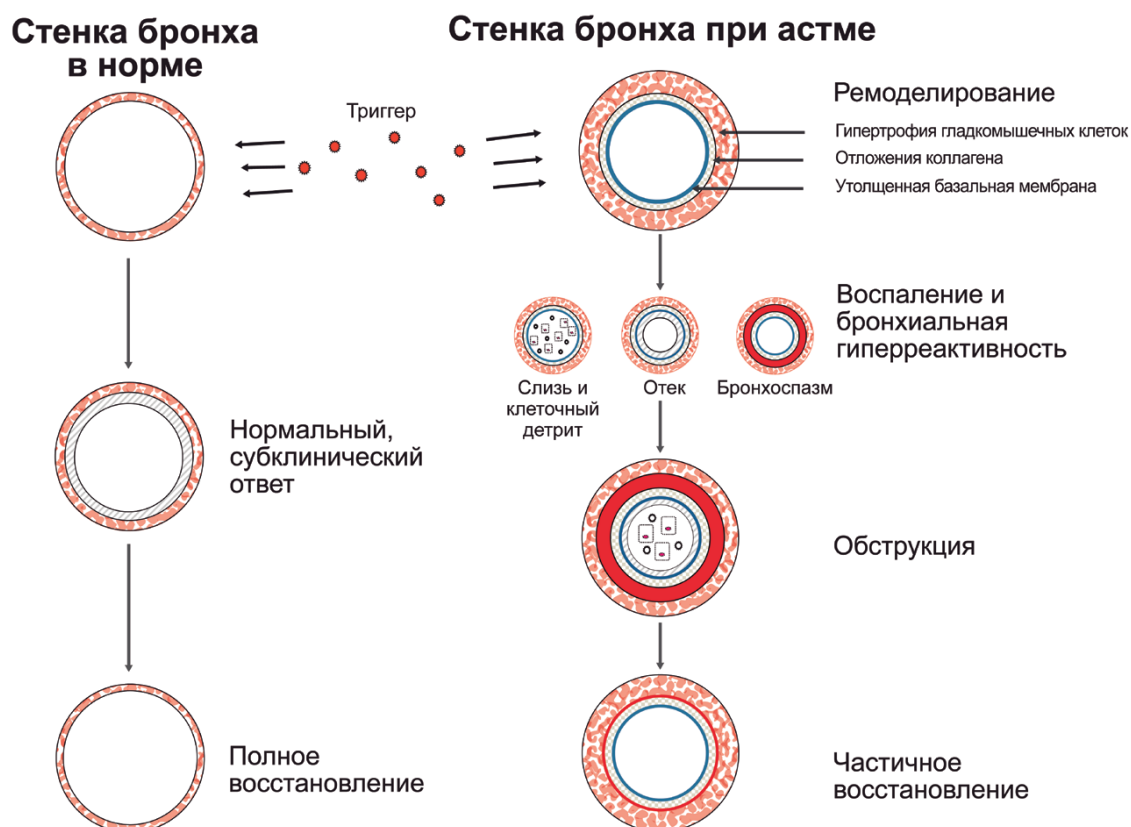


Рисунок 2 – Патопфизиология БА

Течение.

Многие дети с началом заболевания в раннем возрасте «перерастают» свою болезнь. Тем не менее, грудные дети с повторяющимся хрипящим дыханием и дети с атопией имеют более высокий риск развития персистирующей астмы. Более того, к шести годам снижение функции легких возникает чаще у тех детей, чья астма началась в первые три года жизни. Тяжесть/частота симптомов астмы в течение первых лет жизни и наличие атопии выраженно связаны с последующим прогнозом. Прогностический индекс развития астмы может служить как инструмент для определения дальнейшего течения заболевания.

КЛИНИКА

Основой клиники БА являются приступы удушья, которые при тяжелом течении могут переходить в астматическое состояние. Поэтому клиническая картина приступа зависит от тяжести течения астмы. Она может проявляться легким затрудненным дыханием, самопроизвольно проходящим, и тяжелым, не поддающимся традиционной терапии, затяжным приступом, требующим интенсивной терапии [134].

В течении БА различают фазы обострения и ремиссии. Обострения характеризуются клиникой приступов, ремиссии могут быть спонтанными, сезонными (например, при пыльцевой астме), постиммунотерапевтическими (после курса иммунотерапии).

Классический типичный приступ удушья обычно характерен для астмы средней тяжести. Однако и его течение отличается при разных ее формах и вариантах.

Клиника приступа включает три периода: период предвестников, разгара и обратного развития. Приступы обычно появляются при контакте с этиологическими аллергенами или псевдоаллергическими агентами. Наиболее яркие признаки предвестников наблюдаются при atopической БА. Они являются проявлением аллергической реакции. Это зуд в носу, обильные выделения, чиханье, иногда сухость слизистой, заложенность носа. Могут отмечаться конъюнктивиты (слезотечение, светобоязнь и др.), зуд некоторых участков кожи в области межлопаточной зоны, подбородка или ушной раковины и отек Квинке. К этим признакам присоединяется или возникает самостоятельно приступообразный кашель с затрудненным отхождением мокроты, появляется одышка. По этим данным больные ощущают приближение приступа, что обычно обуславливает у них страх перед ним и усиливает его развитие. Если типичного приступа не возникает, заболевание классифицируется как астматический (аллергической или псевдоаллергической) бронхит [64, 84].

Непосредственно приступ начинается с затруднения дыхания, которое больной пытается преодолеть. Возникает ощущение сжатия и сдавливания за грудиной, которое быстро усиливается, могут появиться боли в подложечной области, в подреберье. Больной делает затрудненные, глубокие вдохи, но еще более напряженные и мучительные выдохи. Чтобы усилить их, он включает все вспомогательные мышцы, принимает вынужденное положение: повисает на локтях, опирается руками о кровать, фиксирует плечевой пояс, туловище наклоняет вперед, голову втягивает в плечи, которые приподнимает, иногда становится на колени. Мышцы шеи, спины, плечевого пояса, брюшного пресса спастически сокращаются,

становятся болезненными. Это касается особенно вспомогательных мышц акта дыхания – грудных, лестничных, грудинно-ключично-сосцевидных. Грудная клетка приподнята, расширена, находится в состоянии глубокого вдоха, межреберные мышцы напряжены, межреберные промежутки и подключичные пространства втянуты, а надключичные выбухают, экскурсия ее вверх и вниз ограничена. Верхняя часть живота на вдохе втягивается, а не выпячивается, диафрагма опущена. Движение ее в момент приступа бывает парадоксальным, во время вдоха опущенная диафрагма может подниматься вверх и оставаться неподвижной, «трепетать».

Развивается резкая одышка экспираторного характера. Вдох резко укорачивается, становится глубоким. Выдох затруднен и длиннее вдоха в 3-4 раза. Иногда сочетаются затруднения вдоха и выдоха. Преобладает верхнегрудной тип дыхания, когда на вдохе поднимаются лопатки и ключицы, голова отходит назад, шея укорачивается. Дыхание становится шумным, с жужжащими и свистящими хрипами, слышными на расстоянии. Частота дыханий уменьшается до 12-10 и меньше в минуту, иногда наоборот, оно учащается.

Кашель – важный признак бронхиальной астмы. Он более выражен при одновременном наличии бронхита. В разгар приступа при атопии он малопродуктивен, так как из-за отсутствия бронхоспазма мокрота не отходит. Но при затихании приступа кашель сопровождается ее выделением во все большем количестве. Вязкая и тягучая вначале, она становится затем более жидкой и легче выделяется. При атопии мокрота стекловидная, желтоватая, вязкая, тогда как при инфекционной астме – слизисто-гнойная.

Кожа лица и туловища бледная, с сероватым оттенком. При тяжелых приступах и кашле возникают цианоз, одутловатость лица, иногда черноватый оттенок. Температура нормальная, иногда повышенная. Порой появляется пот, озноб. Над легкими – коробочный или тимпанический перкуторный звук, нижние границы их опущены. Иногда отмечается неодинаковость перкуторной картины по легочным полям. Уменьшена или отсутствует сердечная тупость, сужено пространство Траубе.

При аускультации, как правило, имеются сухие свистящие и жужжащие хрипы. Но при инфекционно-зависимой астме могут быть и влажные – средние и крупно-пузырчатые. Хрипы особенно выражены на выдохе, хотя в начале приступа выслушиваются на вдохе и выдохе. Они могут меняться по легочным полям при покашливании, появляться или исчезать, а участки жесткого дыхания чередуются с ослабленным, отражая неравномерность вентиляции легких, обусловленную неодинаковой проходимостью бронхов [11, 289].

Пульс слабого наполнения, учащен, а тоны сердца приглушены. Помимо тахикардии, иногда отмечается акцент II тона над легочной артерией. При тяжелых приступах, сопровождающихся признаками легочного сердца, наблюдается недостаточность правого желудочка сердца. На ЭКГ находят повышение зубца Т во всех отведениях и зубцов R2 и R3, депрессию линии S-T в I отведении, обусловленную гипоксией мышцы сердца [11, 64].

Рентгенологическая картина зависит от формы и давности БА. При атопической БА отмечается: эмфизематозность; повышенная прозрачность легочной ткани; ограничение подвижности и низкое состояние диафрагмы; горизонтальное расположение ребер, расширение их промежутков; усиление легочного рисунка корней легкого. В период ремиссии эти изменения исчезают. Другие формы астмы, сопровождающиеся пневмосклерозом или хронической пневмонией, имеют соответствующую картину, особенно если они обостряются [6].

Во время приступа изменения крови непостоянны, встречаются лейкопения, лейкоцитоз, эозинофилия, иногда ускорена СОЭ.

Период обратного развития приступа заканчивается отхождением при кашле слизистой, вязкой, серо-желтой или слизистогнойной мокроты (инфекционная астма).

При легком течении БА приступ заканчивается быстро, в течение нескольких минут, при тяжелом – он протекает более длительно, относительное улучшение сменяется новым сильным приступом, и на этом фоне может развиваться астматическое состояние, приводящее к асфиксии с угрозой жизни больного.

Так как в течение суток проходимость бронхов существенно меняется, то приступы развиваются чаще в определенное время, у многих больных преимущественно ночью (ночная астма). Это обусловлено контактом с аллергенами постели (дерматофагоиды, перо подушки), усилением активности вагуса, снижением уровня кортизола, давлением органов брюшной полости на диафрагму, изменением метеорологических факторов. Иногда приступы возникают утром или в дневное время, что может быть обусловлено особенностями контакта с аллергенами и другими факторами [11, 64, 280].

Сезонные обострения зависят от действия этиологических факторов (цветение растений, вегетация дерматофагоидов, погодные условия и др.) и циркадных ритмов метаболических процессов.

Частота приступов различна. Они могут быть единичными в год, месяц, неделю и проходить самостоятельно или при приеме бронхолитиков перорально при легком течении астмы. Однако с годами астма прогрессирует, приступы обычно учащаются и все труднее поддаются противоастматической терапии, возникает необходимость в

ингаляции β -адренэргических препаратов и инъекциях их и эуфиллина, а нередко и глюкокортикостероидов [355].

В межприступный период у больных с атопической неосложненной формой астмы изменений в легких не отмечается. При осложнении, особенно инфекционно-опосредованной, иммунодефицитной формы БА, как правило, остаются признаки бронхита, эмфиземы, пневмосклероза и хронической пневмонии. В тяжелых случаях формируется легочное сердце, когда на первый план выступает легочно-сердечная недостаточность [11, 12, 84].

Клинические особенности течения отдельных вариантов бронхиальной астмы у детей

1. Аллергическая астма

Атопической БА часто предшествует предастма в виде аллергического ринита, синусита, конъюнктивита или аллергического бронхита с астмоидным компонентом. Клинически характеризуется наличием предвестников и четкими классическими приступами удушья, начинающимися с кашля. Течение БА обычно доброкачественное, оно может долго не давать осложнений, но с годами круг аллергенов расширяется, часто присоединяется лекарственная аллергия.

Бытовая аллергическая астма (70 % от атопических форм) может вызывать обострения круглогодично, хотя существует сезонность (осень, зима, весна), обусловленная размножением клещей. **Пыльцевая аллергическая БА** составляет от 20 до 40 %, по данным разных авторов. Обычно ей предшествует поллиноз. Обострения носят сезонный характер, совпадают с периодом поллинииции, астма может проявляться зимой из-за перекрестных реакций при употреблении в пищу продуктов, вызывающих аллергенные реакции. **Эпидермальная астма** (до 3 %) развивается при контакте с животными и изделиями из шерсти, ей также предшествуют риниты и синуситы. При **лекарственной БА** наряду с приступами удушья нередко наблюдаются у детей другие клинические проявления аллергии. **Пищевая аллергическая БА** (4-7 %) вызывает затяжные обострения, между приемом пищи и приступом проходит от 1 (и менее) до 12 часов. В развитии приступа преобладает отек слизистой, бронхоспазм менее выражен (А. Г Чучалин, 1985). **Инфекционно-аллергическая БА** (от 14 до 20% и 80% всех форм) характеризуется развитием удушья после обострения инфекции; предастма проявляется в виде ринита, полиноза. Предвестники приступа не всегда имеют место. Грибковая астма имеет сезонные обострения – во время оттепелей, после первых заморозков (активация роста грибов). **Аутоиммунная БА** характеризуется приступами, трудно поддающимися терапии бронхолитиками, течение

приступов всегда затяжное, часты сопутствующие аутоиммунные заболевания, они же могут быть причинно-значимыми [101, 228].

2. Псевдоаллергические формы БА

Инфекционно-опосредованная, иммунодефицитная астма отличается по ряду признаков от инфекционно-аллергической. Приступы пролонгированные с большим количеством слизистозной мокроты, лихорадкой. Продукты микробов и вирусов модифицируют иммунный ответ и индуцируют приступы через псевдоаллергические механизмы, так как отсутствует эозинофилия и увеличение IgE. Астма вызывает осложнения в виде астматического статуса, хронической пневмонии, пневмосклероза, эмфиземы и т.д. **Дисметаболическая БА** характеризуется нарушением метаболизма гормонов надпочечников, щитовидной железы, половых желез, нейроциркуляторной дистонией, нарушением адаптационных механизмов в стрессовых ситуациях. **Аспириновая** триада, или простагландиновая астма, вызывает приступы удушья на прием салицилатов, характеризуется полипозом носа и синуситами, часто сочетается с инфекционной аллергией. Дети и взрослые, больные аспириновой астмой, не переносят также амидопирин, анальгин, цитрамон, преднизолон, солутан, ибупрофен и другие лекарства, особенно покрытые желтой оболочкой (тартразин); из пищи отмечается непереносимость продуктов, кондитерских изделий, содержащих тартразин, а также овощей и фруктов с высоким содержанием салицилатов (некоторые сорта и образцы яблок, винограда, цитрусовых, огурцов, черной смородины и др.) [84, 228].

Астма физической нагрузки провоцируется физическими усилиями, которые возбуждают ирритантные рецепторы вагуса, вследствие чего происходит неспецифическое выделение медиаторов аллергии без антительного компонента [111, 112, 123, 139, 140, 143, 144, 162]. **Нервно-психический вариант БА** характеризуется четкой зависимостью от эмоциональных и психических факторов. При обследовании специфической аллергии не выявляется, а астеновегетативные и истероподобные синдромы налицо. **Холинергический вариант БА**, выделенный А. Д. Адо в 1986 году, наблюдается примерно у 10 % больных, он характеризуется нарушением бронхиальной проводимости средних и крупных бронхов, системными проявлениями ваготонии, сочетанием с язвенной болезнью 12-перстной кишки, мраморностью кожи, гипергидрозом ладоней. В крови у таких детей увеличено содержание ацетилхолина, цГМФ, снижен уровень холинэстеразы [228, 255].

Причины смерти при БА разнообразны и могут быть разделены на 2 группы: 1) внезапная смерть от неадекватного лечения или

ятрогенных осложнений; 2) смерть от осложнений, возникающих при прогрессировании тяжелой БА.

Среди причин первой группы следует отметить астматический статус с асфиксией и комой, развившийся вследствие неэффективного лечения, сопутствующей инфекции, снижения дозы гормонов, передозировки симпатомиметиков и т.д. [227, 228].

Астматический статус (АС) – это синдром острой дыхательной недостаточности, развивающийся вследствие выраженной обструкции дыхательных путей на фоне резистентности к терапии симпатомиметиками и нередко метилксантинами. Частота АС у больных БА варьирует от 5 до 12 %.

Анафилактическая форма начинается с острого и тяжелого приступа удушья, возникающего из-за тотального бронхоспазма с асфиксией, который быстро переходит в гипоксическую кому.

Критериями трансформации обострения БА в АС являются: неэффективный и непродуктивный кашель на фоне развернутого приступа удушья, резистентность бронхоспазма к симпатомиметикам, а потом и к пуриновым соединениям. Симпатомиметики начинают оказывать кардиотоксическое действие. Отмечается корреляция с появлением парадоксального пульса и его частотой. В клинике АС различают 3 стадии.

В I стадии, или стадии относительной компенсации, приступы удушья в течение дня возникают часто, дыхание в межприступном периоде полностью не восстанавливается. Положение больного вынужденное, дыхание свистящее, учащенное, с вовлечением вспомогательной дыхательной мускулатуры. Грудная клетка эмфизематозная, экскурсия ее резко ограничена; отмечается цианоз, акроцианоз; появляется набухание шейных вен. Кашель сухой, иногда приступообразный, мучительный. Имеются боли в области грудной клетки, плечевого пояса и брюшного пресса. Дети психически адекватны, но иногда появляется агрессивность, раздражительность, возбуждение. Перкуторно над легкими определяется легочный звук с коробочным оттенком, аускультативно – сухие рассеянные хрипы по всем легочным полям на фоне жесткого дыхания с удлиненным выдохом. Тоны сердца глухие, тахикардия, АД повышено (у 65% больных) или нормальное. Могут быть боли в области сердца, аритмии. Отмечается увеличение печени из-за растяжения фиброзной капсулы, что проявляется нарастанием боли в правом подреберье. Увеличивается селезенка. На ЭКГ регистрируются признаки перегрузки правых отделов сердца.

II стадия – «немного легкого», или стадия декомпенсации – характеризуется нарастанием обструктивного синдрома. Ему предшествует появление своеобразного «мозаичного дыхания», когда в

отдельных участках, особенно задне-нижних отделах легких, дыхание резко ослабляется или не выслушивается. Затем процесс распространяется на латеральные и передние участки грудной клетки. Состояние больного крайне тяжелое. Кожные покровы бледно-серого цвета, влажные. Выражена потливость. Дыхание поверхностное. Больной как бы судорожно хватается ртом воздух. Даже незначительное физическое напряжение (движение, плач, разговор) резко ухудшает состояние больного. Важным симптомом является несоответствие между выраженностью дистанционных свистящих хрипов и значительным ослаблением дыхания, небольшим количеством хрипов, преимущественно в верхних отделах легких на выходе при аускультации. Над легким не выслушиваются ни влажные хрипы, ни сухие (синдром «немного легкого»). Просветы бронхов полностью закрыты слизистыми пробками. Тахикардия усиливается, АД или значительно повышено или снижается (у 30 %) больных). На ЭКГ изменения, соответствующие острому легочному сердцу. Развивается респираторный или смешанный ацидоз.

III стадия – гипоксемическая, гиперкапническая кома. Состояние больных крайне тяжелое. Дезориентация во времени и пространстве. Перед потерей сознания могут быть эпилептиформные судороги. Дыхание поверхностное, редкое, возможна аритмия дыхания, дыхание Чейн-Стокса. В легких при аускультации сохраняется картина «немного легкого». Пульс нитевидный, АД снижено. Нарастает гипоксемия и гиперкапния [227, 228, 262].

ОСНОВНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Диагноз бронхиальной астмы устанавливают на основании клинических, функциональных и лабораторных признаков; основные этапы обследования наиболее типичны для аллергической формы БА.

1. Сбор и оценка аллергоанамнеза; выясняют наследственную предрасположенность к аллергии, связь обострений с условиями быта, особенностями и составом пищи, с заболеваниями, сменой погоды и климата, сезонностью, влиянием лекарств. Ведение больным пищевого дневника дает возможность оценить роль пищевых аллергенов [228, 298, 300, 328].

2. Объективное обследование больного ребенка аллергической астмой в острый период позволяет обнаружить ее основные клинические признаки: предвестники приступов, приступы удушья, хрипы, пароксизмальный кашель с трудноотделяемой мокротой и др.

3. Клинико-лабораторные методы обследования при БА:

а) в крови и мокроте часто определяются эозинофилы (4-10 %), дисиммуноглобулинемия;

б) оценка функции внешнего дыхания по основным показателям [177, 227, 256].

Ориентировочные данные о проходимости средних и крупных бронхов дает пневмотахиметрия. Преобладание скорости входа над выходом служит признаком обструкции бронхов. Снижение индекса Тифно также свидетельствует о бронхиальной обструкции. Обструктивная дыхательная недостаточность на спирограмме характеризуется снижением индекса ниже 70-75 % и снижением мощности выдоха при пневмотахиметрии (бронхоспазм и отек слизистой). При рестриктивном типе дыхательной недостаточности на спирограмме выявляется уменьшение дыхательного объема. Другие современные функциональные исследования проводятся с целью дифференциального диагноза – рентгенография отделов легких в фазе выдоха, радионуклидные методы и сцинтиграфия, контактная жидкокристаллическая термография и др. [6, 68, 228].

4. Важнейшим этапом в диагностике БА является специфическое аллергическое обследование. Оно проводится всегда на фоне элиминации подозрительных этиологических агентов – аллергенов. Берут кровь для необходимых лабораторных тестов (определение антител, сенсibilизированных лимфоцитов), а затем (но не до того) ставят кожные, ингаляционные и др. пробы с аллергенами и медиаторами аллергии *in vitro* [94, 180, 260]. Положительные кожные пробы при аллергической астме указывают на сенсibilизацию к аллергену, но не на его этиологическую значимость [281, 298, 389]. Ее необходимо подтвердить провокационными ингаляционными и другими тестами. Особенно доказательны ингаляционные тесты со специфическим аллергеном, оцениваемым при спирографии. Пробы с медиаторами (гистамином, ацетилхолином и др.) могут подтвердить наличие гиперреактивности бронхов. Важно в процессе оценки проб испытать эффективность бронхолитиков в ликвидации бронхоспазма. Все диагностические и провокационные пробы проводятся в аллергологическом кабинете или специализированном аллергологическом отделении и только в период ремиссии БА. Набор лабораторных диагностических методов зависит от мощности аллерго-иммунологической лаборатории. Необходимыми являются: определение общего уровня специфического IgE в крови, мокроте, отделяемом из носа, непрямой тест Шелли, реакция повреждения гранулоцитов, радиоаллергосорбентный и радиоиммуносорбентный тесты. Полезно внедрять в широкую практическую деятельность определение уровня циркулирующих иммунных комплексов в неясных

случаях – характеристику основных показателей иммунного статуса, выявление замедленных аллергических реакций с помощью реакции подавления миграции лейкоцитов (ей же можно определять клеточную сенсibilизацию), иммуноферментный анализ и другие тесты [129, 179, 185, 244, 245, 252, 343, 383].

Аутоиммунная астма, характеризующаяся упорными затяжными приступами, встречается редко. Ее диагностика базируется на обнаружении органоспецифических антител к ткани легкого, бронха, антител к ДНК. Дополнительным критерием может служить положительная реакция на внутрикожное введение аутологических лимфоцитов, а также высокий уровень кислой фосфатазы (Г. Б. Федосеев, 1984). Наиболее важным является выявление антител, блокирующих β -рецепторы [73, 92].

Для диагностики инфекционно-аллергической БА дополнительно к данным клиники проводят вышеуказанные лабораторные тесты со стандартными бактериальными аллергенами.

При псевдоаллергии у больных на фоне клинических признаков БА выявляется адренергический дисбаланс, на который указывают: эозинопенические тесты с эуфиллином и адреналином, оценка адренергической реактивности бронхов по показателям функции внешнего дыхания до и после эуфиллина и гипергликемический ответ на адреналин [66, 328].

Диагноз иммунодефицитной БА, которая обычно обусловлена рецидивирующей инфекцией, устанавливают при обнаружении в мокроте, слизи, носоглотке микробов и грибов в диагностических титрах более 10^6 /мл и 10^2 /мл соответственно, инфекционных антигенов и антител там же в крови в динамике в сочетании с нарушением иммунного статуса (снижение уровня Т-клеток, дефицит иммуноглобулинов, особенно секреторного IgA) [66, 73].

При дисгормональном варианте БА диагностика базируется на его характерных чертах, быстро возникающей стероидозависимости, ее неэффективности и лабораторных данных, снижение суммарного уровня 11-ОКС (недостаточность надпочечников), отсутствие повышения суточной экскреции с мочой 17-ОКС после введения АКТГ (вненадпочечниковая глюкокортикоидная недостаточность) [73].

Нервно-психический вариант БА подтверждается психологическими тестами.

Холинергический вариант БА подтверждается следующим: в клиническом отношении – выраженной ваготонией, лабораторно – имеет место повышение в крови уровня ацетилхолина и снижение холинэстеразы, внутрикожная проба с ацетилхолином – положительная, при приступах эффективны атровент и другие холинолитики.

Доказательством астмы физического усилия служит положительная провокационная проба с физической нагрузкой. При аспириновой астме – провокационная проба с аспирином [133, 168, 176].

Согласно международному консенсусу по Астме у детей (ICON) 2012 г. диагностика включает в себя:

(для диагностики астмы необходимо подтвердить наличие повторяющихся симптомов обратимой бронхиальной обструкции и исключить другие заболевания)

I. Анамнез

Симптомы: кашель, хрипящее дыхание, одышка, сдавление в грудной клетке.

Клиническая картина: рецидивирующие эпизоды (≥ 3) или персистирующие симптомы, провоцируемые ирритантами (холодный воздух, табачный дым), аллергенами (животные, пыльца и т.п.), респираторными инфекциями, физической нагрузкой и плачем или смехом. Эти симптомы возникают в основном ночью или ранним утром.

Также необходимо уточнить: личный atopический анамнез, например, наличие экземы, аллергического ринита, пищевой аллергии, и семейный анамнез по астме.

II. Физикальный осмотр

Полезен во время симптоматических периодов для подтверждения хрипящего дыхания. Возможно выявление симптомов других atopических заболеваний.

III. Оценка функции легких

Важна как для диагностики заболевания, так и при последующем наблюдении пациента. Тем не менее, нормальная функция легких не исключает диагноз астмы у детей.

Спирометрия: рекомендована для детей, способных выполнять ее правильно (от 5-7 лет и старше). Текущие показатели для принятия решений экстраполированы от взрослых пациентов (ОФВ1: 80% от должного, обратим после бронходилатации на 12%, 200 мл или 10% от должного).

Измерение пиковой скорости выдоха (ПСВ): нормальные значения для ПСВ различаются, делая метод более подходящим для наблюдения, чем для диагностики. Обратимость и вариабельность могут быть более полезны.

Легочные функциональные тесты, требующие меньших усилий от ребенка, такие как *осциллометрия* или *измерение удельного сопротивления дыхательных путей*, могут применяться у детей < 5 лет; тем не менее, они могут не быть общедоступными.

IV. Оценка atopии

Выявление специфической аллергической сенсibilизации может поддержать диагноз астмы, поможет идентифицировать

провоцирующие факторы и имеет прогностическое значение в отношении персистенции заболевания. Могут применяться методы как *in vivo* (кожные прик-тесты), так и *in vitro* (выявление специфических IgE антител).

V. Оценка гиперреактивности дыхательных путей (ГРД)

Оценка ГРД является дополнительным методом в диагностике астмы.

У взрослых пациентов для подтверждения диагноза астмы используются провокационные тесты с метахолином, гистамином, маннитом, гипертоническим солевым раствором и холодным воздухом. Применение этих методов у детей допускается, но, как правило, ограничено из-за сложностей с проведением и стандартизацией, включая трудности с измерением легочной функции. Кроме того, измерение ГРД может применяться для оценки прогноза.

Физическая нагрузка также может применяться для оценки ГРД, но имеются трудности с выработкой стандартов у детей разных возрастных групп.

VI. Оценка воспаления дыхательных путей

Выдыхаемый оксид азота (ВОА) используется для обнаружения эозинофильного воспаления дыхательных путей, что помогает подтвердить диагноз астмы, определить вероятный ответ на кортикостероиды, отслеживать и выявлять отступления от режима лечения. Тем не менее, этот тест может не быть широкодоступным и его непросто правильно интерпретировать.

В настоящее время не рекомендуется определение эозинофилов в мокроте в качестве диагностики или мониторинга астмы у детей.

VII. Дифференциальная диагностика

Астма-подобные симптомы могут возникать при различных, в основном редких, заболеваниях. Всегда следует проводить дифференциальную диагностику, особенно в атипичных или плохо отвечающих на терапию случаях.

Инфекционные и иммунологические нарушения

Аллергический
бронхолегочный
аспергиллез
Анафилаксия
Бронхиолит
Иммунодефицит
Рецидивирующие
респираторные
инфекции
Ринит
Синусит
Саркоидоз
Туберкулез

Бронхиальная патология

Бронхоэктазы
Бронхолегочная
дисплазия
Муковисцидоз
Первичная цилиарная
дискинезия

Механическая обструкция

Врожденные пороки
развития
Увеличенные
лимфатические узлы
или опухоль
Аспирация инородного
тела
Ларингомалация/трахе
омалация
Сосудистые кольца
трахеи или врожденная
рубцовая мембрана
гортани
Дисфункция
голосовых связок

Другие системы

Врожденные болезни
сердца
Гастроэзофагеальная
рефлюксная болезнь
Нейромышечные
нарушения
(приводящие к
аспирации)
Психогенный кашель

VIII. Особые указания

Диагностика астмы у детей грудного возраста:

Диагностировать астму у детей младше 2-3 лет сложно в связи с недостатком объективных показателей, слабым ответом на лекарственные средства и вариабельностью течения заболевания, которые делают постановку диагноза в этой возрастной группе, в лучшем случае, предварительной.

Пробное лечение: в случаях неясности диагноза, особенно у детей дошкольного возраста, рекомендуется короткий пробный курс (например, 1-3 месяца) лечения ингаляционными кортикостероидами. Значительное улучшение в ходе пробного лечения и ухудшение, когда оно прекращено, подтверждает диагноз астмы, хотя отрицательный ответ не исключает диагноза.

Хотя разнообразие проявлений детской астмы является общепризнанным, до сих пор недостает детализированных и согласованных диагностических критериев для отдельных фенотипов, за исключением астмы/бронхоконстрикции физического напряжения.

Ведение пациентов.

Ведение больных с астмой включает все элементы, необходимые для достижения контроля над заболеванием: 1) *обучение* пациента и родителей; 2) идентификация *провоцирующих факторов* и их устранение; 3) использование соответствующего *препарата* и четко сформулированного плана лечения (включая АСИТ в определенных случаях); 4) регулярное *наблюдение*. Стоимость лечения также должна быть принята во внимание (рисунок 3).



Рисунок 3 – Ведение пациентов с БА

Контроль.

Цель лечения астмы – достижение контроля над заболеванием с использованием наименьшего числа медикаментов. Это продолжительный процесс.

Обучение.

Обучение – ключевой элемент ведения пациентов с бронхиальной астмой, и это непрерывный, последовательный процесс, который должен повторяться при каждой консультации. Он включает предоставление важной информации о хронической природе заболевания, необходимости продолжительной терапии, типах

лекарственных средств и о том, как использовать специальные устройства для лечения.

Рекомендуется использование расписанного *персонализированного плана ведения астмы*, включающего ежедневный лекарственный режим, особые инструкции по ранней идентификации и купированию обострений и мероприятия при недостаточном контроле над заболеванием.

Обучение с помощью астма-школ может способствовать лучшему пониманию своего заболевания и особенностей его лечения среди детей, страдающих астмой. Пациентам и их родителям могут быть предоставлены целевые образовательные курсы во время госпитализаций. Образовательные методики с использованием компьютера, аудио- и видеоматериалов, а также Интернета могут быть полезны, особенно для подростков.

Устранение триггеров.

Идентификация и устранение неспецифических (например, табачный дым) и специфических (т.е. аллергены) триггеров могут быть полезны.

Аллергологическое тестирование необходимо осуществлять до начала каких-либо элиминационных мероприятий, связанных с окружающей средой.

Одноразовое проведение подобного рода мероприятий малоэффективно.

Интенсивный разносторонний подход может быть эффективен в отношении домашних аллергенов, таких как клещи домашней пыли.

Ирританты – основные триггеры, особенно в развивающихся странах:

- Следует применять решительные меры, направленные на предотвращение контакта детей с табачным дымом.
- Следует попытаться снизить воздействие других домашних и уличных поллютантов [327].

ЛЕЧЕНИЕ

Этиологическая и патогенетическая неоднородность БА как заболевания диктует необходимость различных способов ее лечения. Все методы, применяемые в лечении БА, делятся на **специфические** и **неспецифические**, назначение которых в значительной степени определяется периодом, формой и стадией заболевания. Наиболее эффективной является комбинированная терапия различными методами [115, 77, 327].

Однако существует один – общий универсальный метод лечения, который можно использовать в любой период и при различных формах БА, – это элиминационная терапия (ЭТ). ЭТ возможна при выявлении причинного фактора на основании предварительного клинико-лабораторного обследования, обязательно включающего провокационные и экспозиционные тесты. Им может оказаться специфический аллерген при аллергической форме БА или неспецифический агент, или фактор при псевдоаллергических ее формах. Особенно эффективна ЭТ при моноаллергии, при полисенситизации ЭТ лишь частично улучшает состояние. При выявлении аллергии к домашней пыли ЭТ включает создание «гипоаллергенной» квартиры, вплоть до удаления мебели, ковров, животных, санитарной обработки квартиры, если возможно – смены жилплощади. При пищевой сенситизации показана гипоаллергическая или элиминационная диета. При инфекционной аллергии необходимо проводить лечение очагов инфекции, микозов. Нередко единственным наиболее эффективным методом лечения псевдоаллергической формы астмы является смена климато-географического и производственно-промышленного регионов [77, 228].

Современная терапия БА у детей строится с учетом периода заболевания и индивидуальных особенностей его течения. В лечении БА условно выделяют три этапа: 1) лечение БА в **острый период** (неотложная терапия); 2) **поддерживающая терапия**, направленная на достижение стойкой ремиссии болезни; 3) **проведение специфической гипосенсибилизации** [211, 327].

В приступный период БА главной задачей **неотложной тераии** является назначение препаратов неспецифического действия, направленных на восстановление проходимости бронхов. В комплекс терапии БА в зависимости от тяжести приступа назначаются различные по механизму действия сочетания лекарственных средств: бронхолитики, отхаркивающие и разжижающие секрет, антимедиаторные, седативные препараты, по особым показателям – глюкокортикоиды. Ведущее место в терапии отводится бронхорасширяющим препаратам, которые делятся по механизму действия на три группы: 1) стимуляторы адренергических рецепторов (симпатомиметики); А – прямого действия (адреналин, алуцент, беротек и др.), Б – непрямого действия; 2) блокаторы ацетилхолина в М-холинореактивных системах (холинолитики – атропин, белладонна, атровент и др.); 3) препараты, непосредственно действующие на гладкую мускулатуру бронхов (миолитики) – теофиллин, эуфиллин и др. [197, 390].

Симпатомиметики.

С учетом избирательного действия к адренергическим рецепторам различают: 1 – прямые альфа-стимуляторы – норадреналин, мезатон (не применяются при астме); 2 – прямые α и β_1 , β_2 -стимуляторы – адреналин; 3 – не прямой α и β -эффект – эфедрин; 4 – прямые β_1 , β_2 -стимуляторы без альфа-эффекта – изадрин, изопреналин, эуспиран, новодрин; 5 – прямые β_1 , β_2 -стимуляторы с преимущественным эффектом на β -рецепторы – орципреналин и его аналогии; 6 – прямые селективные β_2 -стимуляторы – алуцент, сальбутамол, беротек, прокатерол, кленбутерол, тербуталин, спироцент и др.

Основным антиобструктивным механизмом действия симпатомиметиков является стимуляция β_2 -рецепторов и аденилатциклазы, приводящей к увеличению синтеза цАМФ, кроме того, ингибируются медиаторы аллергии, наступает бронходилатация. Параллельно они активируют функцию мерцательного эпителия и усиливают мукоцилиарный клиренс [295].

Адреналин стимулирует α_1 - β_1 - β_2 -рецепторы, оказывает быстро наступающий (через 3-10 мин) бронхолитический и сосудосуживающий эффект. Детям вводится подкожно в виде 0,1% раствора из расчета 0,01 мкг/кг. Однако в связи с быстрым расщеплением адреналина в тканях моноаминоксидазой (МАО) и катехин-о-метилтрансферазой (КОМТ) в крови действие его непродолжительно (45 мин - 1,5 часа). Введение препарата, особенно в больших дозах, связанное с активацией α_1 -рецепторов, вызывает повышение артериального давления, тахикардию, экстрасистолию, головную боль, боли в сердце и бронхоспазм (синдром «рикошета»). При частом введении адреналина организм привыкает к нему. Рекомендуются применение адреналина при острых приступах неосложненной БА.

Изадрин (новодрин, эуспиран) стимулирует $\beta_1\beta_2$ -рецепторы, действует быстро, но кратковременно. Побочные эффекты выражены значительно слабее, чем у адреналина. Препарат изадрин выпускается в таблетках по 0,005 и в виде 0,05% и 1 % растворов. Детям 3-4 лет его назначают в разовой дозе по 1/4 таблетки, 5-7 лет – по 1/3 таблетки, 7-14 лет – по 1/2 таблетки под язык до полного рассасывания. В виде растворов препарат используется для ингаляций (0,5 мл на ингаляцию). Эффективнее ингаляционный способ введения.

Новодрин и эуспиран аналогичны изадрину, их назначают в виде 1% раствора по 0,5 мл на ингаляцию. Эффект наступает через 5-10 мин, но продолжается 3-4 часа. Назначают 3-4 раза в день. Могут быть побочные явления: тахикардия, экстрасистолия, боли в сердце. При частом применении вызывают блокаду β_2 -рецепторов с развитием резистентности к симпатомиметикам.

Орципреналин и его аналоги (алупент, астмопент) $\beta_1\beta_2$ -стимуляторы с преобладанием β_2 -эффекта, устойчивы к МАО и КОМТ, поэтому отличаются более продолжительным бронхорасширяющим эффектом, более мягко действуют на сердечно-сосудистую систему. Лишь при длительном применении возможны тахикардия, головокружение, слабость, тошнота, рвота и боли в животе. Выпускаются в таблетках по 0,02, в ампулах по 1 мл 0,05%, в аэрозольных ингаляторах (400 разовых доз по 0,75 мг). Детям при приступе назначают в зависимости от возраста 1/2-1/4 таблетки или 1-разовую ингаляцию 3-4 раза в день [64, 101, 210].

Селективные симпатомиметики (сальбутамол, тербуталин, беротек и др.) избирательно стимулируют β_2 -рецепторы, почти не обладают кардиотоксичностью, резистентны к КОМТ, не образуют метаболитов, блокирующих β_2 -рецепторы, более длительно действуют, особенно в ингаляциях. **Сальбутамол** (вентолин) выпускается в ингаляционных упаковках с дозированной подачей 0,1 мг препарата и в таблетках по 0,002. Детям в возрасте от 4 до 7 лет его назначают при приступе БА по 1 ингаляции, старше – по 1-2 ингаляции. Полезны сочетания ингаляций с приемом таблеток до 2-3 раз в сутки. Препарат иногда вызывает тахикардию, снижение АД [210, 292].

Бриканил (тербуталин сульфат) выпускается в ампулах (по 1 мл 0,05% раствора), в сиропе (0,5 мг/мл), в таблетках (0,0025). Схема лечения подбирается индивидуально. Препарат назначается по 0,1-0,15-0,25 мг подкожно 2-3 раза в день. Длительность лечения от 5 до 21 дня, у некоторых больных могут быть тахикардия, тремор.

Беротек (фенотерол) – высоко эффективный селективный β_2 -агонист, является препаратом выбора, поскольку длительность сохранения эффекта до 7-8 часов. Выпускается в аэрозольных баллонах, содержащих 300 разовых доз, эффективен в свечах. Детям рекомендуется по 1 аэрозольной дозе 2 раза в день (до 10 лет), старше – 3 раза. Входит в состав комбинированного препарата – беродуала (совместно с атровентом) [68, 210].

Хотя селективные симпатомиметики не оказывают побочного действия на сердце, однако передозировка их вредна и опасна осложнениями, так как может возникать резистентность к препаратам из-за перераздражения и функциональной инертности мышц бронхов, более опасен синдром «запираания» или «замыкания» в легких, который обусловлен резкой дилатацией подслизистого слоя бронхов, что ведет к отеку слизистой, нарушению дренажной функции бронхов. При возникновении резистентности к симпатомиметикам необходимо назначение глюкокортикостероидов, которые наряду с положительным влиянием на проходимость бронхов восстанавливают чувствительность к β_2 -агонистам, усиливая и удлиняя действие селективных

симпатомиметиков. При угрозе астматического статуса необходима отмена β_2 -агонистов и назначение других бронходилататоров (эуфиллина, ингибиторов кальция и т.д.). Симпатомиметики, в частности селективные, необходимо назначать индивидуально (одним помогает беротек, другим – сальбутамол), с малых доз, постепенно увеличивая, с учетом времени наиболее выраженной обструкции, так, чтобы применять препарат в расчете на максимальное действие его в это время. Полезно сочетать с эуфиллином или холинолитиками, снижая дозу за счет их эффекта. Лучшим является ингаляционный способ введения β_2 -симпатомиметиков, селективность их снижается при других способах введения. Оптимальным является медленный глубокий вдох аэрозоля, распыленного непосредственно у открытого рта. Повторяя ингаляции через 2-10 минут, можно усилить эффект бронходилатации из-за более глубокого проникновения аэрозоля в бронхи. После ингаляции рекомендуется промыть рот водой, чтобы уменьшить всасывание лекарства слизистой и его действие на другие органы и ткани. Применять следует 2-3 раза в сутки, так как при больших дозах возможны осложнения. Если через 10-15 минут после повторной ингаляции нет улучшения, дополнительно ингалировать не рекомендуется. Одновременно нельзя использовать разные симпатомиметики из-за возможности развития побочных эффектов [68, 220].

Имеются данные об использовании в лечении детей с постнагрузочным бронхоспазмом селективным α -антагонистом – **празосином**, другие препараты этой группы из-за побочных эффектов малоприменимы [295].

Холинолитики.

Блокаторы М-холинорецепторов – холинолитики, ослабляют или прекращают влияние парасимпатической нервной системы на внутренние органы, расслабляя гладкую мускулатуру бронхов и уменьшая секрецию слизистых желез. Препараты наиболее эффективны при БА, вызванной раздражением вагусных рецепторов, преимущественно локализованных в крупных бронхах. Иногда при астме, обусловленной физическим напряжением, оптимальной формой являются аэрозоли препаратов.

Атропин и препараты его группы блокируют М-холинорецепторы, снижают тонус гладкой мускулатуры бронхов, вызывают угнетение бронхиальных желез, затруднение отделения и отхаркивания мокроты. Обычно изолированно не применяются при лечении БА у детей. Однако в случаях БА, вызванной физическим напряжением, может быть использован подкожно 0,1% раствор по 0,15-0,7 мл в зависимости от возраста, а также в ингаляциях комплексных препаратов. Также в комбинации с симпатомиметиками может быть

использован **атровент** – дериват атропина, выпускается в аэрозольной упаковке (разовая доза 0,02 мг). Рекомендуются в сочетании с беротеком (1 вдох беротека, 1 вдох атровента), 2 раза в сутки. Аналогичен атровенту – травентол.

Беродуал – комбинированный препарат, включающий атровент, выпускается в аэрозольных баллонах. Разовая доза содержит 0,02 мг атровента и 0,05 мг беротека. Детям рекомендуется по 1 вдоху 2-3 раза в сутки в сочетании с фенотеролом, в зависимости от возраста. Препарат обладает бронхоспазмолитическим действием, пригоден для поддерживающей терапии и купирования приступов БА.

В детской практике используется солутан, препарат, содержащий (алкалоиды корня красавки, сапонин, масло укропное, эфедрин, йод натрия, новокаин, экстракт толутанского бальзама, воду горькоминдальную, спирт и воду). Назначают внутрь или в ингаляциях по 2-15 капель (в зависимости от возраста) 3 раза в сутки, а при приступе – до 30 капель. Антиастматическим действием обладают алкалоиды красавки в виде настойки и экстрактов (настойка красавки-белладонны) по 1 капле на год жизни (разовая доза) 3 раза в день. При БА, сочетающейся с желудочно-кишечными заболеваниями, печеночными и почечными коликами, как бронхоспазмолитические, нормализующие моторику кишечника и болеутоляющие, могут быть использованы синтетические холинолитики: метацин (подавляет бронхоспазм сильнее атропина), фубромеган. Метацин выпускается в ампулах по 1 мл 0,1% и в таблетках по 0,002. Детям в зависимости от возраста дают от 1/4 до 1 таблетки 2-3 раза в день, подкожно, внутримышечно, внутривенно от 0,1 до 1 мл 0,1% раствора. Фубромеган выпускается в таблетках по 0,03, детям дают от 1/4 до 1 таблетки 2-3 раза в день до еды. Курс лечения 2-3 недели [71, 211].

Платифиллин обладает холинолитическими свойствами и близок к атропину, но менее активен. Применяют при БА, сочетающейся с заболеваниями, вызывающими спазм гладких мышц брюшной полости (колики, язвенная болезнь) и кровеносных сосудов. Детям вводят подкожно по 0,1-0,5-1 мл в зависимости от возраста 0,2% раствора или внутрь до еды по 0,0002-0,003 на прием.

Метилксантины.

К препаратам метилксантинового ряда относятся – теофиллин, эуфиллин, аминофиллин, синтофиллин, диафиллин. В педиатрии наибольшее распространение получил эуфиллин (комплекс 80% теофиллина и 20% этилендиамина), оказывающий выраженное бронхолитическое действие, обладающий способностью возбуждать дыхательный центр, расширять коронарные, легочные и почечные сосуды, усиливать сократительную способность сердечной мышцы, снижать давление в малом круге кровообращения, тормозить агрегацию

тромбоцитов, стимулировать Т-супрессоры. Механизм действия эуфиллина связан с его угнетающим влиянием на фосфодиэстеразу, разрушающую цАМФ. Блокирование фосфодиэстеразы способствует накоплению цАМФ в мускулатуре бронхов, в результате чего бронхи расслабляются. Имеются данные о действии эуфиллина за счет влияния на простагландины, которые активируют аденилатциклазу и повышают внутриклеточное содержание цАМФ. Терапевтическая концентрация теофиллина, вызывающая бронходилатацию, составляет 10-20 мкг/мл. Поэтому рекомендуется эуфиллин при тяжелых приступах БА начинать вводить детям внутривенно из расчета 1 мл 2,4% раствора на год жизни ребенка, но не более 10 мл или 4-6 мг/кг (разовая доза). Препарат можно вводить внутривенно струйно в 10-15 мл 10-20% раствора глюкозы, но медленно – в течение 5-7 минут. Предпочтительнее указанную дозу эуфиллина вводить внутривенно капельно в 150-200 мл изотонического раствора хлорида натрия. Одна внутривенная доза эуфиллина из расчета 5 мг/кг создает терапевтическую концентрацию теофиллина 10 мкг/мл в плазме крови. Длительность эффекта – 6-7 часов. Суточная доза эуфиллина для детей не должна превышать 24-25 мг/кг, ее лучше вводить путем медленного титрования со скоростью 1,05 мг/кг/час для детей до 9 лет; 0,92 мг/кг/час – старше 9 лет. Эуфиллин назначают внутрь, внутримышечно (12% или 24% раствор) и ректально в суточной дозе 8-10 мг/кг, которую делят на 3-4 приема. Под кожу эуфиллин не вводят, так как он вызывает раздражение тканей. При приеме эуфиллина внутрь возможны диспептические явления (особенно при приеме натощак), связанные с раздражающим действием препарата. При быстром внутримышечном введении могут возникнуть головокружение, головная боль, сердцебиение, тошнота, рвота, судороги, сильное понижение артериального давления. При внутримышечном введении возможна болезненность, при ректальном может наблюдаться раздражение слизистой. Применение эуфиллина, особенно внутривенное, противопоказано при резко пониженном АД, пароксизмальной тахикардии и экстрасистолии.

Известно несколько видов импортных пролонгированных препаратов теофиллина (теолонг, афонил-ретард, холедил, теопека), длительность их действия около 12 часов. Применяют их по 1/4-1 таблетке (в зависимости от возраста ребенка) 2 раза в день. Они имеют преимущество – создают постоянную концентрацию теофиллина в крови, нетоксичны, предотвращают ночные приступы удушья.

Из других спазмолитических средств детям при БА назначают производные изохинолина (папаверин, но-шпа), механизм действия которых близок к теофиллину. Папаверин является ингибитором фосфодиэстеразы, что приводит к накоплению цАМФ и вызывает расслабление гладкой мускулатуры при ее спастических состояниях.

Папаверин применяется при спазмах гладкой мускулатуры органов брюшной полости, бронхов, периферических сосудов и головного мозга. Выпускается в таблетках по 0,04, в ампулах в виде 2% раствора. Детям назначают после 6 месяцев от 1/4 до 2 таблеток (в зависимости от возраста) 3-4 раза в день, внутримышечно, внутривенно 0,1-0,2 мл на год жизни (разовая доза). Внутривенно папаверин вводится очень медленно, так как может вызвать развитие атриовентрикулярного блока, желудочковых экстрасистол и фибрилляции желудочков. Форма выпуска и дозировка но-шпы такие же, как папаверина, при парентеральном введении могут возникнуть чувство жара, головокружение, потливость.

Имеются данные в терапевтической литературе об успешном использовании при БА других препаратов: келлина, галидора, ганглиоблокаторов, антагонистов кальция. Келлин обладает общим спазмолитическим эффектом, взрослым назначается по 0,02-0,04 перорально 3-4 раза в день в течение 2-3 недель. Галидор характеризуется сосудорасширяющим, спазмолитическим и седативным эффектом. Назначают взрослым по 0,05-0,1 в день курсом до 20 дней или внутримышечно (внутривенно) по 2-4 мл 2,5% раствора. Бензогексоний (ганглиоблокатор) рекомендуется при БА с повышенным вагусным тонусом взрослым внутримышечно или внутривенно по 0,5-1 мл 2,5% раствора до 3-4 раз в сутки, детям до года – из расчета 0,05 мл/кг 2,5% раствора, старше года – 0,05-0,1 мл/кг (разовая доза).

Особенно перспективно использование при лечении аллергических заболеваний, в частности БА, **антагонистов кальция**. Препараты этой группы (верапамил, фенигидин и др.) обладают специфической способностью тормозить проникновение ионов кальция в миофибриллы и понижать активность миофибриллярной аденозинтрифосфатазы, что вызывает расслабление мышечных волокон бронхов, коронарных и периферических сосудов. Эффект антагонистов кальция развивается постепенно, но действует длительно. Для лечения БА взрослых использовался **коринфар (фенигидин)** по 10 мг 3 раза в день внутрь. Курс 1-3 месяца, эффект отмечался к 7-8 дню. Препарат обычно хорошо переносится, иногда возможны тошнота, головокружение, а при длительном применении – атонические запоры.

Эффективны при БА **сочетания бронхолитических препаратов различного механизма действия**, в частности эуфиллина или пролонгированных препаратов теофиллина с β -агонистами (тербуталин и др.) или холинолитиками, антагонистами кальция и т.д., причем дозы применяемых препаратов могут быть значительно уменьшены [100, 101, 210, 228].

Антимедиаторы.

Эта группа препаратов подавляет синтез, выделение и связывание клетками-мишенями медиаторов аллергической реакции. К этой группе относятся **интал, задитен, ангигистаминные, антисеротониновые, антибрадикининные препараты, гепарин, ингибиторы протеаз.** Характерной чертой действия интала является его способность блокировать выделение медиаторов аллергии немедленного типа клетками-мишенями. Интал угнетает активность фосфодиэстеразы, что повышает концентрацию цАМФ в тучных клетках и подавляет транспорт ионов кальция через мембраны тучных клеток, предотвращая их дегрануляцию и выброс аллергических медиаторов, кроме того, интал улучшает мукоцилиарный транспорт у больных БА. Препарат применяют в виде порошка, в капсулах для ингаляций, в каждой капсуле содержится 20 мг препарата. Детям назначают в зависимости от тяжести состояния и возраста по 1-2-4 капсулы 3-4 раза в день. При бронхоспазме ингаляции интала должны предшествовать введению β_2 -адреностимуляторов (сальбутамола, беротека). Курс лечения составляет 1,5-2 месяца с постепенным снижением дозы. После прекращения применения интала могут вновь появиться приступы удушья. При стабилизации состояния поддерживающую дозу интала подбирают индивидуально и дают длительно (год и более). Кроме того, введение интала рекомендуется при медленном уменьшении дозы стероидов и обязательном условии – восстановлении проходимости бронхиального дерева [297].

Задитен (кетотифен) близок по механизму действия к инталу, но, в отличие от последнего, хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта и подавляет высвобождение гистамина и медленно реагирующего вещества анафилаксии не только из тучных клеток и базофилов, но и из лейкоцитов. Препарат оказывает седативное действие, усиливает действие снотворных, выпускается в капсулах и таблетках 0,001, в сиропе, содержащем на 1 мл 0,2 мг препарата. Лечебная разовая доза задитена детям составляет 0,025 мг/кг или 0,125 мл препарата в виде сиропа на кг массы тела 2 раза в день, продолжительность курса лечения 2-6 месяцев [116, 228].

Антигистаминные препараты – димедрол, супрастин, пипольфен, фенкарол, диазолин, тавегил. Терапевтический эффект их связан с блокадой H_1 -гистаминовых рецепторов, что уменьшает реакцию организма на гистамин, снимая спазм гладкой мускулатуры, уменьшая проницаемость капилляров и развитие отеков. Большинство из этих препаратов, кроме фенкарола и диазолина, обладает в той или иной степени седативным и снотворным действием. Противогистаминные препараты обычно снимают острые явления аллергии. Детям димедрол назначают до 1 года по 0,003-0,005; до 5 лет

– по 0,005-0,015; от 6 до 12 лет – по 0,015-0,03 на прием 3 раза в сутки; внутримышечно, внутривенно до года – 1% раствора 0,2-0,5 мл, от 2 до 5 лет – по 0,7-1 мл, старше – по 1-2 мл 3-4 раза в сутки. Пипольфен назначают в меньших дозах: до 2 лет – по 0,0025; в 3-4 года – 0,005; 5-6 лет – 0,0075; 7-9 лет – 0,01; 10-14 лет – 0,015 3 раза в сутки; внутримышечно, внутривенно вводят из расчета 0,15 мл на год жизни 2,5% раствора 3-4 раза в сутки. Дозы супрастина, фенкарола, тавегила не отличаются от доз димедрола [211, 228, 297].

Гепарин является антикоагулянтом прямого действия, образуя комплексы с белками и ферментами, улучшает микроциркуляцию, уменьшает агрегацию тромбоцитов, активность комплемента, кооперацию Т-В-клеток. Детям назначается от 50 до 100 ед/кг при тяжелых приступах БА под контролем времени свертывания крови (эффективной считается доза гепарина вызывающая удлинение времени свертывания в 1,5-2 раза). Лучше внутривенная инфузия в течение суток, при подкожном введении дозу вводят 3-4 раза в сутки, эффект продолжается 8-12 часов. После улучшения состояния при приступе БА курс гепарина продолжают 10-12 дней до наступления ремиссии, в дальнейшем дозу равномерно уменьшают на фоне введения антикоагулянтов непрямого действия. Применяют также ингаляции гепарина.

Как иммуномодулятор гепарин можно вводить внутрикожно по 0,05-0,1 мл в две-четыре точки нарастающими дозами в течение 10-14 дней.

Ингибиторы протеаз (контрикал, гордокс и др.) вводят для подавления активности ферментов, участвующих в аллергических реакциях, при приступе БА и в период затихания внутривенно-капельно из расчета 500-1000 ед/кг в течение 8-10 дней. Необходима осторожность при применении этих препаратов, так как они могут усиливать аллергические реакции, поэтому рекомендуется применять их на фоне антигистаминных средств и после определения индивидуальной чувствительности к данному препарату [88, 230].

Глюкокортикостероиды в терапии бронхиальной астмы

Особого внимания заслуживает проблема использования при БА глюкокортикоидных гормонов (ГК), которые оказывают влияние на аллергические реакции различных типов, лежащие в основе БА. Они подавляют образование гистамина, усиливают процесс связывания его с белками плазмы и тканей, понижают чувствительность к нему рецепторов (И. В. Маркова, В. И. Калиничева, 1980), тормозят активность фосфолипазы в клеточных мембранах (G. L. Blacwele и др., 1981), предупреждая гидролиз фосфолипидов и высвобождение

арахидоновой кислоты, являющейся источником лейкотриенов, вызывающих бронхоконстрикцию. Кроме того, ГК изменяют физико-химические свойства мембран, увеличивают в легких число β -адренорецепторов, а у больных БА вызывают повышение чувствительности β_2 -адренорецепторов к действию симпатомиметических средств. Препараты ГК в целом угнетают воспалительно-аллергические и иммунные реакции, вызывают изменения состава и формулы крови (нейтрофиллез, лимфопению и др.) [76, 125, 342].

Так как ГК влияют на все виды обмена веществ (углеводный, белковый, жировой, минеральный), то при длительном применении их экзогенных препаратов возникают различные осложнения и угнетение функции надпочечников больного [342].

Назначение ГК детям с БА является вынужденной мерой и определяется строгими клиническими показаниями: тяжелые, не купирующиеся приступы удушья, рефрактерные к действию бронхорасширяющих средств, особенно при БА с высоким уровнем иммунных комплексов и при так называемой «аспириновой астме»: асфиксический синдром; астматическое состояние; понижение глюкокортикоидной функции надпочечников. Фармакотерапия БА использует в основном синтетические ГК – дериваты гормонов коры надпочечников, у которых глюкокортикоидный эффект усилен, а минералокортикоидное действие ослаблено. К наиболее часто применяемым препаратам относится преднизолон (5 мг – здесь и ниже в скобках приведены эквиваленты дозировок), дексаметазон (0,75), бетаметазон (0,6 мг), триамцинолон (4 мг), гидрокортизон (24 мг), метилпреднизолон (4 мг), урбазон-ретард-мите (4 мг), урбазон-ретард (8 мг), кенакорт (4 мг), кеналог-триамцинолон-ацетонид пролонгированный (2, 4, 8 мг), синтизон (6,65 мг) [76].

При БА используют два вида терапии ГК: неотложная (при астматическом статусе, асфиксическом состоянии) и постоянная, поддерживающая – больным с крайне тяжелыми формами БА, кортикозависимость у которых может быть обусловлена блокадой адренергической рецепции, снижением чувствительности к ГК (уменьшение ГК-рецепторов в тканях-мишенях), функциональной недостаточностью системы гипоталамус-гипофиз-надпочечники (А. Г. Чучалин и др., 1988). В неотложной терапии преднизолон вводится в зависимости от тяжести состояния от 2-3 мг/кг внутримышечно, внутривенно, лучше капельно до 5-10 мг/кг, нередко при одновременном пероральном назначении в дозе 2 мг/кг в сутки. После достижения эффекта, если до статуса гормоны ранее не назначались, дозу можно уменьшить каждые сутки на 4 мг. У взрослых в тяжелых некупирующихся случаях используют «пульс-терапию»: вводят

внутривенно капельно в 300 мл физиологического раствора 1 г урбазона в течение 50 минут однократно, если нет эффекта – повторяют 3 дня. В 1, 2 или 3 день целесообразно провести гемосорбцию [227, 371].

Для длительной поддерживающей терапии необходимо определить минимальную дозу, которая вызывает полную клиническую ремиссию. Она подбирается индивидуально. Применение 2,5-5-7,5 мг преднизолона в течение нескольких месяцев вызывает у детей умеренное угнетение собственной гормонопродукции. Поэтому снижение дозы проводят относительно быстро, доводя до минимальной, поддерживают ей ремиссию. За неделю уменьшают дозу на 1/2-1/4 таблетки преднизолона в день на фоне комплексной терапии, включая стимуляцию функции надпочечников различными средствами. При длительном применении ГК (1 год и более, особенно в больших дозах) снижение дозы препарата проводят постепенно и более медленно (по 0,5-1 мг за 2-3 дня, а иногда – 1 мг в месяц), особенно при приближении к оптимальной дозе. Ухудшение состояния больного на фоне этого снижения указывает, что поддерживающая доза должна быть предыдущей, при которой наблюдалась ремиссия. Поддерживающая доза при БА у детей не должна превышать 2,5-5-7,5 мг, так как чем она меньше, тем меньше риск осложнений. Для предупреждения возникновения побочных эффектов гормонотерапии используют различные схемы назначения: прерывистую – 48-часовую дозу ГК назначают утром через день, в «свободный» день делают ингаляцию с инталом или другими бронхоспазмолитиками; интермиттирующую – в течение 3 дней назначают более высокую дозу гормонов, чем поддерживающая, а затем трехдневный перерыв. В перерыве используют различные бронхоспазмолитические препараты (интал, эуфиллин, симнатоиметики и др.), а также физиотерапевтические и прочие методы лечения.

Для оказания неотложной помощи при астматическом статусе чаще используют растворы преднизолона, урбазона, гидрокортизона, дексаметазона, бетаметазона.

В качестве поддерживающей терапии применяют преднизолон, триамцинолон, в таблетках, реже бетаметазон, дексаметазон. При назначении ГК всегда учитывается физиологический ритм деятельности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, а именно: 2/3 дозы дают утром, 1/3 – в обед или дневную дозу назначают в один прием утром [103, 227, 228].

Ингаляционные ГК. Предпочтение отдается специальным препаратам, выпускаемым в виде дозированных аэрозолей [257]. **Беклометазон-дипропионат** (бекотид, бекломент) рекомендуются при БА в случаях, когда неэффективны обычные бронходилататоры и интал. Детям назначают по 1-2 ингаляции (50-100 мкг) 2-4 раза в сутки,

максимально для детей до 12 лет – 10 ингаляций (500 мкг). Бекотид восстанавливает реакцию на бронходилататоры. Эффект развивается обычно постепенно, в течение первой недели при регулярном использовании. При необходимости препарат можно сочетать с пероральным приемом ГК в половинной дозе, бронходилататоров или интала. Отсутствие эффекта от бекотида может быть обусловлено избыточным количеством слизи в бронхах и плохим проникновением препарата к месту действия [113]. Глюкокортикостероид **флутиказона пропионат** (фликсотид) в рекомендуемых дозах для ингаляций проявляет мощное противовоспалительное действие на легкие, что приводит к уменьшению симптоматики и частоты приступов астмы. Применяется для базисной противовоспалительной терапии бронхиальной астмы (в т.ч. при тяжелом течении заболевания и зависимости от системных ГКС) у взрослых и детей 1 года и старше. *Дети в возрасте от 1 года до 4 лет:* рекомендуемая доза составляет 100 мкг 2 раза/сут. Препарат вводится с помощью ингалятора через спейсер с лицевой маской. *Дети в возрасте 4 лет и старше:* рекомендуется применять препарат, содержащий 50 мкг флутиказона пропионата в одной дозе. Рекомендуемая доза составляет 50-200 мкг 2 раза/сут. У большинства детей контроля астмы можно достичь, применяя дозы 50-100 мкг 2 раза/сут. У детей с недостаточно контролируемой бронхиальной астмой возможно увеличение дозы до 200 мкг 2 раза/сут. Начальная доза препарата зависит от степени тяжести заболевания. Затем, в зависимости от индивидуального ответа пациента начальную дозу препарата можно увеличивать до достижения контроля над заболеванием или снизить до минимальной эффективной дозы [308, 362]. **Будесонид** – ГКС в форме аэрозоля для ингаляций. *Дети в возрасте 2-7 лет:* 200-400 мкг/сут в 2-4 приема, ежедневно. *Дети старше 7 лет:* 200-800 мкг/сут в 2-4 приема, ежедневно. Максимальная суточная доза для детей составляет 800 мкг/сут. Необходимо назначить средства, разжижающие мокроту, или предварительно ингаляцию бронходилататоров, можно провести кратковременный пероральный курс ГК. Абсолютных противопоказаний применения бекотида нет, из побочных эффектов отмечено першение в горле, сухой кашель, легкий бронхоспазм. При длительном применении возможно развитие кандидомикоза рта и глотки, кандидозного эзофагита, эозинофильной пневмонии. Течение грибковых поражений – доброкачественное, быстро исчезают после отмены препарата [257, 326, 336].

Кроме бекотида, выпускается аэрозоль – дексаметазон (**ауксилон**), флунизолид (пульмикорт). В литературе описаны их высокая активность и незначительное побочное действие (А. Г. Чучалин и др., 1988) [227].

Пролонгированные препараты-депо (кеналог, фторокорт-40) при БА обычно не используются, так как трудно контролировать эффект и дозы.

Действие ГК ослабляют антигистаминные препараты, барбитураты, рифампицин, витамин А, гипертиреоз. Применение эритромицина и других антибиотиков из группы макролидов, большие дозы салицилатов, гипоальбуминемия, гипотиреоз усиливают их эффект.

При длительной гормональной терапии для профилактики осложнений показаны физиологические стимуляторы коры надпочечников.

Кортикотропин вводят внутримышечно от 2 до 5-10 ЕД 3 раза в сутки в течение 1-2-3 недель. К концу лечения дозу уменьшают до 10-20 ЕД в сутки. Суспензия цинк-кортикотропин-препарат пролонгированного действия, вводится внутримышечно 1 раз в сутки в дозе 10-20 ЕД. Курс лечения – до 3 недель. Особенно показано назначение препарата при отмене или значительном снижении дозы ГК при длительном их применении. Преимущество имеет синактен синтетический аналог кортикотропина, который меньше вызывает осложнений.

Стимулятором адренкортикотропной функции гипофиза является **этимизол**, который относится к группе дыхательных аналептиков. Его назначают внутрь по 1/2-1 таблетке 3-4 раза в день после еды (в таблетке 0,1). Курс лечения 20-30 дней.

Эффектом стимуляции надпочечников обладают физиопроцедуры. Применяют ультразвук, УВЧ, дециметровые волны на зону кожной проекции надпочечников. Полезны витамины: аскорбиновая кислота, токоферол и др.

Хотя ГК являются ценными терапевтическими препаратами, они могут вызвать целый ряд побочных явлений: синдром Кушинга, остеопороз, перелом костей, задержку роста, стероидный диабет, задержку в организме воды и натрия с развитием отеков и повышением АД, поражение глаз (экзофтальм, катаракту, глаукому), угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, нарушение менструального цикла и замедление полового созревания, обострение язвы желудка, 12-перстной кишки, язв кишечника, расстройства нервной системы (раздражительность, депрессия, психоз, эйфория), изменения со стороны кожи в виде атрофии, облысения, стрий, подавление иммунитета с развитием или обострением очагов инфекции, синдром отмены (слабость, головная боль, депрессия, артралгия и миалгия, боли в животе, обострение БА).

Для профилактики и уменьшения побочных явлений и осложнений при проведении ГК-терапии необходимо соблюдать следующие мероприятия:

1. Назначать по строгим показаниям, а при длительном лечении – максимально снижать поддерживающие дозы на фоне бронхолитиков и интала (у детей в зависимости от возраста 2,5-5-7,5 мг/сутки).

2. Применять средства, усиливающие эндогенную продукцию ГК (этимизол, витамин С и др., физиотерапевтические процедуры на область надпочечников и др.).

При необходимости использовать введение иммунодепрессантов.

Проводить индивидуальный правильный подбор схемы введения препаратов (пероральный или ингаляционный, прерывистый или интермиттирующий с учетом ритма функции надпочечников). Защищать слизистую желудка (прием препаратов после еды, по показаниям назначают альмагель).

Назначать диету, богатую кальцием, калием с ограничением жидкости, хлористого натрия. Использовать средства, корригирующие обмен (анаболические стероиды, гормоны щитовидной железы, препараты кальция и витамин Д).

Для лиц, длительно применяющих ГК, должны быть составлены «стероидные карты» с указанием начала и конца применения препарата, схемы и ритма лечения, дозы, типа препарата, с обязательными регулярными обследованиями (взвешивание, измерение АД, общие анализы крови и мочи, электролиты, сахар крови; по показаниям – анализ желудочного сока, коагулограмма, рентгенологическое исследование органов и костей, содержание 17-ОКС в суточной моче). При появлении осложнений в кортикостероидной терапии необходимо максимально снижать дозы ГК вплоть до полной отмены и замены их иммунодепрессантами, бронхолитиками, используя дезинтоксикацию с включением экстракорпоральных методов (гемосорбция, плазмаферез и др.) [68, 101, 227, 228].

Антилейкотриеновые препараты

Антилейкотриеновые препараты (АЛТП) (монтелукаст, зафирлукаст, синглон, сингуляр) эффективны в улучшении симптомов БА и функции легких, а также в предупреждении обострений у детей. Имеются данные, что эффективность АЛТП не ниже таковой ИКС. Действие препарата связывают с блокадой лейкотриеновых рецепторов в дыхательных путях и уменьшением действия лейкотриенов, которые играют важную роль в процессах регуляции реактивности бронхов, развитии спазма и отека, секреции слизи. В рекомендациях PRACTALL

АЛТП предлагаются как альтернативная первая линия терапии и как первый шаг в лечении БА. В контексте следующей ступени терапии они также эффективны при добавлении к ИКС. Кроме того, применение АЛТП предпочтительно в лечении БА при сопутствующем аллергическом рините. Есть данные об очень высоком эффекте АЛТП у больных астмой физического напряжения [195, 196, 228].

Отхаркивающие средства

Одним из эффективных муколитических средств является 1-3% раствор **калия йодида**, который назначают в зависимости от возраста по чайной, десертной или столовой ложке 5-6 раз в день, запивают водой. Используется в детской практике противоастматическая микстура (по прописи Траскова), в состав которой входят натрий, калий йодид, настой из набора лекарственных трав. Назначают по 1/2-1 чайной, десертной ложке на прием в теплом молоке после еды 2-3 раза в день. Курс лечения 4-5 недель.

Хорошо зарекомендовали себя бронхолитические и отхаркивающие микстуры следующего состава: 1) теofilлин – 1,6, мединал – 2,0, йодистый калий – 12,0, дистиллированная вода – 200; назначают по чайной, десертной, столовой ложке 3 раза в день; 2) эфедрин – 0,3, эуфиллин – 1,5, йодид калия – 3,0. настой корня алтея – 6,0, дистиллированная вода – до 200; принимать по чайной, десертной, столовой, ложке 3-4 раза в день. У некоторых больных возможно явление йодизма (насморк, слезотечение, появление сыпи, слюнотечение), требующие уменьшения дозы, перерыва в лечении или полной отмены препарата. Йод входит в состав солутана.

Натрий гидрокарбонат разжижает мокроту за счет ошелачивания, применяют для ингаляции его 3% раствор, входит в состав отхаркивающих микстур. Внутрь как отхаркивающее назначается и **натрий бензоат** в порошках и микстурах в дозе 0,03-0,1-0,3 (в зависимости от возраста) 3-4 раза в день.

При наличии у ребенка большого количества густой, вязкой, плохо откашливаемой мокроты иногда используют протеолитические ферменты. Механизм их действия заключается в разрыве пептидных связей в молекуле белка, что способствует разжижению мокроты. Чаще эти препараты (трипсин, химотрипсин) применяются в виде ингаляций, 5-10 мг трипсина или химотрипсина разводят в 2-3 мл физиологического раствора и ингалируют, после чего надо промыть нос и рот водой. После ингаляции возможны раздражение слизистой, охриплость голоса, аллергические реакции, поэтому перед применением протеолитических ферментов рекомендуется назначать димедрол или супрастин [19, 81].

Более эффективны муколитические препараты, являющиеся производными цистеина. **N-ацетилцистеин** (мукосальвин, бронхолитин) разжижает секрет за счет расщепления дисульфидных связей мукополисахаридов, что уменьшает вязкость слизи. Применяют в виде ингаляций детям по 2 мл 20% раствора 2-3 раза в день, можно вводить внутримышечно, детям грудного возраста – 10-15 мг/кг 2 раза в день, старше 1 года – по 0,5-1 мл 10% раствора 2 раза в день. Препарат может усиливать бронхоспазм, поэтому целесообразно одновременно назначать бронхолитические препараты. Цистеин является основой и таких препаратов, как **актиол** (по 1/2-1 таблетке 3 раза в день) и **ринатиол** (по 1 чайной или десертной ложке 3-4 раза в день). Ринатиол более эффективен, обладает не только муколитическим, но и антиаллергическим (в состав входит пипольфен) и противовоспалительным действием.

Бромгексин деполимеризует и разжижает мукополисахариды, оказывает муколитическое, секретолитическое и отхаркивающее действие, выпускается в таблетках по 0,008, детям в возрасте от 3 до 5 лет дают 2 мг, от 6 до 14 лет – 4 мг 3 раза в день. Детям до 3 лет препарат не назначают.

Кроме того, применяют рефлекторно действующие отхаркивающие и противокашлевые средства. Из них наибольшее употребление получил при БА **либексин**, который обладает местноанестезирующей, спазмолитической активностью, не угнетает дыхательного центра. Выпускается в таблетках по 0,1, назначается детям по 1/4-1/2 таблетки 3-4 раза в день. **Мукалтин** содержит сухую смесь полисахаридов травы алтея, разжижает мокроту, выпускается в таблетках по 0,05, назначают детям по 1/2-1 таблетке 3-4 раза в день, курс 7-14 дней.

Лазолван (амброксол-гидрохлорид), в состав которого входит бром, усиливает образование секрета, стимулирует его транспорт и активирует функцию эпителия, назначают по 1/3-1/2-1 таблетке в зависимости от возраста ребенка 3 раза в день, в ингалятор по 2 мл 1-2 раза в день, в сиропе по 2-10 мл 3 раза в день [37, 42].

Отхаркивающим и муколитическим действием обладают растительные **отвары и настои**: мать-и-мачехи, душицы обыкновенной, девясила, тимьяна, травы чабреца, фиалки трехцветной, листа подорожника. Рекомендуются настои из сбора трав по А. И. Чистяковой: 1. Травы фиалки трехцветной, чабреца, мать-и-мачехи, корня солодки и девясила по 30 г, плодов аниса 10 г, плодов шиповника 100 г. 2. Корни девясила, солодки, травы подорожника, исландского мха по 10 г, плодов шиповника – 100 г. По чайной, десертной, столовой ложке сбора (в зависимости от возраста больного) заливают 300 мл кипятка, настаивают 30 минут и принимают по 50 мл 5-6 раз в день.

Кроме того, используют официальные сборы грудные № 1 и № 2. Хороший эффект имеют отвары трав следующего состава: 1. Листья мать-и-мачехи, березовая почка, листья подорожника, листья крапивы по 10 г. 2. Трава багульника, листья подорожника, корень девясила по 20 г. Для приготовления отвара 1 ст. ложку смеси настаивают 2 часа в стакане холодной воды, потом несколько минут кипятят. Отвар применяют теплым 3 раза в день, детям до 5 лет назначают по 1/4 стакана, до 7 лет – по 1/2, 7-14 лет – по 1 стакану [25, 81, 228].

Психотропные препараты

Выделяют следующие группы этих средств: а) нейролептические средства; б) транквилизаторы; в) седативные; г) антидепрессанты; д) психостимуляторы. При БА у детей нашли применение лекарственные препараты различных групп. **Аминазин** является одним из основных представителей нейролептиков, характеризуется седативным, антипсихотическим, гипотермическим, противовоспалительным и противорвотным действием, расслабляет скелетную мускулатуру. Детям вводят при тяжелых приступах из расчета 0,1-0,2 мл/кг 2,5% раствора. При парентеральном введении возможно понижение АД. Препарат можно назначать внутрь в минимальных дозах по 0,005-0,01 в зависимости от возраста 3-4 раза в день. Иногда применяют **дроперидол**, который обладает α -адренолитическим, противошоковым, противорвотным, антипсихотическим, анальгезирующим, снотворным действием, вызывая мышечную релаксацию. Большие дозы могут понижать АД и угнетать дыхание. Назначают из расчета 0,05-0,1 мл/кг (разовая доза) 0,25% раствора в зависимости от тяжести – от 2 до 4 раз в сутки.

Среди транквилизаторов, которые в отличие от нейролептиков не оказывают выраженного антипсихотического действия, но характеризуются в разной степени успокаивающим и мышечнорасслабляющим эффектом, при БА применяют ряд препаратов. **Элениум** – назначают по 2,5-5 мг на прием. **Седуксен** (реланиум) – характеризуется наиболее выраженной из всех транквилизаторов успокаивающей миорелаксирующей активностью, применяют от 2 до 10 мг внутрь, внутримышечно и внутривенно в зависимости от возраста; выпускается в ампулах 0,5% раствор – 2 мл, в таблетках 0,005. **Рудотель** рекомендуют из расчета 1-2 мг/кг в день; **мепротан (мепробамат)** – назначают детям от 3 до 8 лет по 0,1-0,2 мг; 8-14 лет – по 0,2 мг 2-3 раза в день. **Амизил** среди транквилизаторов обладает значительной холинолитической активностью, оказывает умеренное противогистаминное и антисеротониновое действие,

выпускается в таблетках 0,001, 0,002; детям показан в зависимости от возраста по 1/4-1/2 таблетке 3-4 раза в день.

В межприступный период БА у детей применяются средства с седативными свойствами: препараты брома, корня валерианы, пустырника, настои сборов различных трав. Они, как транквилизаторы используются от 3-4 недель до нескольких месяцев с периодической заменой через 1-2 месяца.

При тяжелых приступах БА, не поддающихся терапии бронхолитиками, применяется **натрия оксibuтират (ГОМК)**, который близок по строению естественному медиатору центральной нервной системы ГАМК, относится к психостимуляторам, влияет на энергетический обмен и процессы торможения в центральной нервной системе. Препарат оказывает антигипоксическое, противошоковое, седативное и центральное миорелаксантное действие, в больших дозах вызывает сон и наркоз. Он выпускается в ампулах по 10 мл 20% раствора, 5% сироп во флаконах по 400 мл, в порошках; назначается по 50-150 мг на кг внутрь, внутримышечно, внутривенно.

Седативными свойствами обладают многие антигистаминные препараты (пипольфен, димедрол и др.).

Психотерапия основывается на перестройке наиболее выраженных негативных отношений больного к окружающей среде, эффективна семейная психотерапия. При четкой зависимости приступов от психических травм, наличии условно-рефлекторного механизма возникновения приступов, на фоне функциональной патологии ЦНС показан гипноз. Он не применяется при острых и хронических воспалительных процессах, сопутствующих БА, и отсутствии внушаемости [10, 19, 25].

Антибактериальная и антимикотическая терапия

Показанием для использования антибактериальных средств является наличие твердо доказанного инфекционного процесса. При БА он встречается только в случае инфекционно-зависимой (иммунодефицитной) ее формы. Рекомендуются антибиотики широкого спектра с учетом патогенной микрофлоры, преобладающей в мокроте. Однако нельзя применять препараты пенициллинового ряда из-за часто возникающей на них аллергии (нередко из-за сенсибилизации к грибам). Высоко эффективны эритромицин (20-40 мг/кг), нитрофурановые препараты (5-8 мг/кг в сутки): нитроксолин (для детей младше 5 лет – 0,2 в сутки, старше – 0,4) и др.

Достаточно эффективными являются сульфаниламиды пролонгированного действия: мадрибон, байрен, сульфапиридазин. Они назначаются внутрь один раз в сутки в течение 5-14 дней в следующих

дозировках: **мадрибон** – до 4 лет в первый день 25 мг/кг, затем 12,5 мг/кг (таблетки по 0,2 и 0,5); **байрен** – до 6 лет в первый день 30 мг/кг, затем по 10 мг/кг. В более старшем возрасте оба препарата назначают в первый день по 1 г, в последующие по 0,5. Сульфален назначается по 20 мг/кг, затем по 5 мг/кг ежедневно. Широко используется в возрастных дозах хлорфиллипт.

При грибковой инфекции применяют **нистатин**, который назначают до 1 года по 100000, до 3 лет – по 250000, от 3 до 13 лет – по 500000, старше – по 1 млн. ЕД 3-4 раза в день; **леворин** – назначают до 2 лет 25000 ЕД на кг в сутки, от 2 до 6 лет – по 20000 ЕД/кг, старше 200000-250000 ЕД 3-4 раза в день. В тяжелых случаях грибковой инфекции используют амфотерицин В. В качестве противовирусных средств используют интерфероны и фитонциды. Ингаляции сока чеснока и лука, помимо антивирусного действия, ингибируют липооксигеназу и, следовательно, синтез лейкотриенов. Современным антимикотическим средством является флуконазол и его аналоги. Не применяется у детей до 4-х лет. *Дети с 5 лет:* – при кандидозе слизистых оболочек – 3-6 мг на 1 кг массы тела в сутки, не менее 3 недель; – при системных кандидозах – 6-12 мг на 1 кг массы тела в сутки, в течение 10-12 недель (до лабораторного подтверждения отсутствия возбудителя в ликворе).

Санация и лаваж бронхиального дерева проводят по показаниям. Антибактериальную терапию нередко сочетают с иммуностимулирующей [204, 228].

Иммунокоррекция при бронхиальной астме

Иммуностимулирующие и иммуномодулирующие препараты применяют обычно в период затихающего обострения или ремиссии как противорецидивное лечение, а также при иммунодефицитной инфекционно-зависимой форме БА, когда имеются доказательства нарушенного иммунного статуса: снижение уровня Т-клеток, Т-активных, Т-хелперов, повышение количества В-клеток с рецепторами для эритроцитов мышей, дисиммуноглобулинемия, снижение секреторного IgA, фагоцитоза и др. (Д. К. Новиков, 1987). Эти нарушения обычно сопровождаются рецидивирующей инфекцией. Назначают Т-активин, тималин, нуклеинат натрия, стимуляторы В-клеток и макрофагов – ликолипид (1-10 мг в зависимости от возраста). По показаниям вводят иммуноглобулин, стафилококковый анатоксин [64, 66, 223, 229, 331].

Физиотерапевтическое лечение

В зависимости от периода применяют различные методы физиотерапии. В **острый период** рекомендуют: электрофорез на грудную клетку с эуфиллином, адреналином; интраназальный электрофорез с димедролом, пипольфеном; при активной бронхолегочной инфекции используют УВЧ, микроволновую терапию, местное УФО; общее УФО можно сочетать с интраназальным электрофорезом или общим электрофорезом; лечение в барокамере в условиях пониженного давления. В **подострый период** можно использовать трансцеребральный электрофорез с никотиновой кислотой; общий или трансторакальный электрофорез с хлористым кальцием и салициловой кислотой, димедролом; индуктотермию на грудную клетку; аэроионотерапию и диатермию области надпочечников; ультразвук на область надпочечников; электрофорез с магнием по Вермелю [66, 228].

В **период выздоровления** назначают трансторакальный электрофорез с йодом, димексидом, кальцием, алоэ, медом или пчелиным ядом; общее УФО; аэроионотерапию [229].

В **период ремиссии**: слабые токи УВЧ, общее УФО без наращивания дозы, индуктотермию на грудную клетку, закаливающие процедуры [64, 229].

Аэрозольтерапия занимает важное место в лечении БА. Применяют аэрозоли 5-25 мкм, которые оседают в бронхах и 1-5 мкм оседающие в альвеолах. Лучше использовать электроаэрозольные аппараты, придающие аэрозольным частицам отрицательный заряд. С целью улучшения вентиляции и дренажной функции в бронхах, угнетения бронхоспазма применяются следующие аэрозоли: 1. 2% раствор эуфиллина – 2 мл, 5% раствор аскорбиновой кислоты – 1 мл, дистиллированная вода – 2 мл. 2. Эуспиран, новодрин, солутан по 5-10 капель на 5-6 мл дистиллированной воды. 3. 5% раствор аскорбиновой кислоты – 3 мл, 0,1% раствор атропина – 0,25 мл и дистиллированная вода – 1-2 мл. Детям для ингаляции берут 1,5-2 мл растворов. Снижение вязкости мокроты и отхаркивающий эффект получают при ингаляции: 1. Минеральной воды («Боржоми», «Ессентуки» и др.) по 25-100 мл. 2. 3-5% растворов йодида натрия или калия – 15-30 мл.

Десенсибилизирующим действием обладают: 1. 1,5% раствор димедрола – 1 мл, 5% раствор аскорбиновой кислоты – 2 мл, дистиллированная вода – 3 мл. 2. Суспензия гидрокортизона 0,5-1 мл, дистиллированная вода 4 мл. Детям в зависимости от возраста назначают в аэрозолях от 2 до 4 мл растворов.

Полезны ингаляции сока подорожника (1-2 мл на ингаляцию 3 раза в день по 10 минут, курс – 10-15 дней), календулы или эвкалипта

(от 10 до 35 капель с 0,5% раствором новокаина – 3 мл на 1 ингаляцию). В этот состав можно добавить эуфиллин. Аэрозоли с соком подорожника, настойкой календулы или эвкалипта целесообразно сочетать с назначением кислородных коктейлей, приготовленных из настоев багульника, подорожника, мать-и-мачехи, крапивы. В качестве пенообразователей применяется рисовый отвар вместо аллергенного белка куриного яйца. Настой трав для коктейля: на 1 литр 15 г багульника, 20 г подорожника, 10 г мать-и-мачехи, 10 г крапивы. Сбор заливают кипятком, настаивают на паровой бане, затем 8-10 часов при комнатной температуре. После процеживания добавляют к настою отвар шиповника или сок черной смородины не более 100 мл. Настой трав готовят ежедневно. Больным с тяжелой формой БА аэрозольную терапию лучше проводить после ингаляции эуспирана или новодрина с последующим применением межреберного массажа.

Для улучшения дренажной функции и выделения мокроты рекомендуется проводить 2 раза в день ингаляции 10% отвара сбора следующих трав: 1) фиалки трехцветной – 20 г, мать-и-мачехи – 20 г, плодов аниса – 5 г, багульника болотного – 5 г, девясила – 5 г, чабреца и душицы – по 10 г; 2) синюхи голубой – 10 г, мать-и-мачехи – 20 г, плодов аниса – 5 г, подорожника – 20 г, березовых почек – 10 г, календулы – 10 г, солодки – 10 г [228, 229].

Немедикаментозная терапия бронхиальной астме

К вспомогательным методам терапии БА относятся **лечебная физкультура и дыхательная гимнастика**, которые достаточно эффективны в комплексной терапии, но не исключают необходимость элиминации аллергенов и специфической иммунотерапии. Лечебная физкультура и дыхательная гимнастика включают комплекс упражнений, направленных на оздоровление организма, улучшение подвижности грудной клетки, укрепление дыхательных мышц, формирование правильного дыхания, очищение бронхов и улучшение вентиляции и газообмена в легких [21, 39, 41, 54, 192, 304].

Основной целью дыхательной гимнастики является обучение активному выдоху, основанному на брюшном дыхании, при пассивном вдохе. Больной должен научиться сдерживать дыхание при появлении предвестников приступа. По К. П. Бутейко (1983) при гипервентиляции организм теряет углекислоту, что ведет к развитию респираторного алкалоза и изменению тонуса в бронхах, уменьшению глубины и частоты дыхания, способствует ликвидации дисбаланса углекислоты и у некоторых больных предотвращает развитие приступа БА. По А. Н. Стрельниковой (1984) тренируют только вдох за счет упражнений,

сжимающих грудную клетку. Однако эти методы полезны, но не заменяют других, не являются основными в лечении БА [39, 57, 59].

Массаж позволяет устранить спазм дыхательной мускулатуры, улучшает крово- и лимфообращение, стимулирует отделение мокроты. При БА эффективен точечный массаж, который лучше проводить перед лечебной гимнастикой.

Используются методы иглорефлексотерапии, в частности иглоукалывание, электропунктуру и лазеропунктуру. Иглоукалывание воздействует на биологически активные точки, которые определяются индивидуально, что рефлекторно нормализует нейрогуморальные нарушения, блокирует патологическую импульсацию. Применяются при различных формах БА как в приступный, так и в межприступный период. Однако эффект иногда временный [23].

Диетотерапия необходима при всех формах БА. При атопической форме, обусловленной пищевыми аллергенами или пищевыми добавками (тартразин), элиминационная диета является ведущим методом лечения. При остальных БА рекомендуется общая гипоаллергическая диета (И.А. Воронцов, А.В. Мазурин, 1977), особенностью которой является полное исключение либераторов медиаторов аллергии и облигатных аллергенов (шоколад, какао, цитрусовые, гранат, земляника, мед, орехи, грибы и т.д.), экстрактивных веществ, острых приправ, соленых блюд, консервированных продуктов, копченостей и т.д., значительное уменьшение (в 2-3 раза) коровьего молока и яиц. Коровье молоко применять можно после кипячения или в кислых продуктах, куриное яйцо – после 10-минутного кипячения и не чаще 2 раз в неделю. Мясо (говядина, кролик, нежирная свинина) готовят в вареном и паровом виде. Обязательно введение растительных жиров, которые должны составлять 15-20% общего жирового состава. Углеводы обеспечиваются преимущественно за счет полисахаридов злаков и овощей. Вместо обычного сахара лучше употреблять ксилит или сорбит. В гипоаллергической диете содержание белков, жиров и углеводов соответствует физиологической норме, только в период обострения БА можно уменьшить количество белков и жидкости на 15-20% от нормы. Поваренную соль в диете для детей дошкольного и школьного возраста ограничивают до 5 г в сутки [27, 58, 70, 238].

Разгрузочно-диетическая терапия с введением длительного голодания не показана детям, но в старшем возрасте может быть использована в виде разгрузочных дней [70].

Климатотерапия и спелеотерапия. В период ремиссии больным БА показано санаторно-курортное лечение. Применяют воздушные ванны и морские купания в различных климато-географических зонах (Южный берег Крыма, Кисловодск, Тиберда, Бакуриани) не раньше чем через один год после приступа и при условии

санации очагов инфекции. Обязательным является в послеприступный период продолжение лечения в местных санаториях [175].

Спелеотерапия – лечение больного в условиях продолжительного воздействия микроклимата гротов, пещер или выработанных шахт (в Закарпатье, Солигорске). Курс – дневные и ночные спуски в подземные отделения на 2-12 часов в течение 30-40 дней в зависимости от особенностей БА. При спелеотерапии наблюдается элиминация большинства аллергенов, положительное влияние солей на мышечный тонус бронхов, ЦНС. Целесообразно параллельно проводить специфическую иммунотерапию аллергенами для предупреждения рецидивов после возвращения больного в обычную обстановку [58].

Программы лечения бронхиальной астмы различных форм и степени тяжести.

В зависимости от этиологических и патогенетических особенностей БА предложены различные программы лечения (А. С. Чучалин, 1985, 1988; Г. Б. Федосеев, 1984, 1986, 1987) [92, 101, 227].

На этапе **предастмы** для аллергических ее форм необходима своевременная диагностика с последующей элиминацией аллергенов, специфическая и неспецифическая гипосенсибилизация. При псевдоаллергических формах предастмы – устранение провоцирующих факторов, санация очагов инфекции, неспецифическая десенсибилизация. В ряде случаев коррекция гормонального статуса и психотерапия. При лечении **атопической формы БА** рекомендуются: элиминация аллергена; антимедиаторные препараты и интал; бронхолитики: адреномиметики, теofilлин и его производные, холинолитики, комбинированные препараты; отхаркивающие; глюкокортикоиды (в тяжелых случаях); физиотерапия; немедикаментозные методы лечения. В период ремиссии – дополнительно специфическая и неспецифическая гипосенсибилизация.

Для лечения **инфекционно-аллергической формы** применяют те же методы и дополнительно: санацию очагов инфекции.

При аутоиммунной форме: бронхолитики; антимедиаторные препараты и интал; глюкокортикоиды; антибактериальную терапию по показаниям, отхаркивающие средства; немедикаментозные методы лечения.

При лечении инфекционно-зависимой (иммунодефицитной формы) показаны: антибактериальная и антигрибковая терапия; бронхолитики; отхаркивающие и аэрозоли; глюкокортикоиды (в тяжелых случаях); иммуностимуляторы в острый период и в ремиссии; немедикаментозные методы; антимедиаторы и интал; седативная терапия.

Для лечения дисгормонального варианта БА применяют: бронхолитики; отхаркивающие средства; антимедиаторы и интал; немедикаментозные методы; седативную терапию.

В случае **нервнопсихического варианта БА** рекомендуются: седативная терапия; психотерапия, бронхолитики; глюкокортикоиды (индивидуально); отхаркивающие и аэрозоли; антимедиаторные средства; немедикаментозная терапия.

Астма физического усилия требует назначения: бронхолитиков; отхаркивающих и аэрозолей; антимедиаторных средств и интала; антагонистов кальция; антиоксидантов (токоферол); альфа-адреноблокаторов (фентоламина, празозина); дозированной физической нагрузки в виде «десенсибилизации»; немедикаментозных методов; седативной терапии – по показаниям.

При аспириновой БА следует применять: элиминацию салицилатов, нестероидных противовоспалительных препаратов, пищевых добавок; десенсибилизацию ацетилсалициловой кислотой или тартразином; антагонисты кальция, бронхолитики, антимедиаторные средства; глюкокортикостероиды; ингибиторы липооксигеназы (фитонциды, экстракты лука, чеснока); немедикаментозные методы; седативную терапию – по показаниям.

В зависимости от степени тяжести БА используют различные средства.

При легком приступе БА бронхолитики назначают внутрь или в виде ингаляций, не прибегая к их парентеральному введению. Эффективны препараты симпатомиметического ряда – изодрин, эуспиран, новодрин, асмопент, алуцент, особенно селективные β_2 -адреностимуляторы (сальбутамол, вентолин и др.), бронхоспазм снимается в ближайшие 5-10 минут. Однако для купирования легкого приступа можно использовать эуфиллин как в виде ингаляций, так и перорально или комбинированные препараты.

При приступе средней тяжести начинают с назначения быстродействующих симпатомиметиков (беродуала, сальбутамола, беротека, вентолина) в ингаляциях. В случае отсутствия улучшения подкожно вводят адреналин. Как правило, при приступах средней и легкой тяжести назначают антигистаминные препараты в случаях аллергии.

При тяжелом приступе БА можно начать с ингаляций быстро действующих симпатомиметиков или парентерального введения. При отсутствии эффекта назначают эуфиллин внутривенно в дозе не выше 7-10 мг/кг в достаточном количестве жидкости (физиологический раствор хлорида натрия). При индивидуальной непереносимости эуфиллина применяют папаверин, но-шпу, проводят ингаляцию муколитическими препаратами, дают отхаркивающие. При выраженном

психоэмоциональном компоненте назначают психотропные препараты. Для улучшения обменных процессов в миокарде – рибоксин. Обычно на фоне такой терапии приступ БА прекращается. Если он не купируется, то можно рекомендовать введение глюкокортикоидов в дозе 1-2 мг/кг в сутки, при положительном эффекте в ближайшие дни гормоны отменяют; только в случаях гормонозависимых форм БА их медленно снижают в дальнейшем. При нарастании сердечной недостаточности приходится вводить сердечные гликозиды. После купирования приступа рекомендуется в ближайшие 2-3 дня продолжать парентеральное введение эуфиллина при одновременном приеме внутрь, чтобы полностью перевести на пероральное лечение бронхоспазмолитиками в течение 6-10 дней. И. И. Балаболкин (1985) [11] рекомендует при тяжелом приступе БА в комплекс терапии обязательно вводить курс лечения витамином В6 по 50-100 мг в сутки в течение 4 недель, а также пантотенат кальция по 0,05-0,1 2 раза в день в течение 3-4 недель.

Лечение астматического статуса (АС) имеет свои особенности. Это синдром острой дыхательной недостаточности, развивающейся вследствие выраженной обструкции дыхательных путей на фоне резистентности к терапии симпатомиметиками и нередко метилксантинами. В его 1-й стадии отменяют адреномиметики и назначают эуфиллин, препараты, разжижающие мокроту, физиотерапию, по показаниям – антибиотики. При отсутствии эффекта парентерально вводят преднизолон в дозе 2 мг/кг на 2-3 дня, при отмене гормонов назначают интал в аэрозоле и препараты, стимулирующие функцию надпочечников (этимизол, пантотенат кальция или индуктотермию на область надпочечников).

Во 2-й стадии АС назначают преднизолон внутривенно капельно в начальной дозе 3 мг/кг массы, при отсутствии эффекта, особенно при «немом» легком, вливание повторяют каждые 3-4 часа до суточной дозы 10 мг/кг в сочетании с постоянным введением эуфиллина путем медленного круглосуточного титрования в 5% растворе глюкозы пополам с изотоническим раствором хлорида натрия (общее количество жидкости 50-60 мл/кг). Наряду с внутривенным введением преднизолона обязательно необходимо его применение внутрь (2 мг/кг сутки). Суточная доза эуфиллина 24-25 мг/кг массы, кроме того, добавляют препараты калия, ингибиторы протеолитических ферментов, гидрокарбонат натрия под контролем кислотно-щелочного баланса. Показана гепаринотерапия в дозе 100-150 ЕД кг 4 раза в день внутримышечно, внутривенно, при необходимости сердечные гликозиды. Параллельно проводится оксигенотерапия кислородно-воздушной смесью с содержанием 30-40% увлажненного кислорода. При беспокойстве больного показаны психотропные препараты (дроперидол, седуксен, ГОМК и др.).

В 3-й стадии АС проводят реанимационные мероприятия (наркоз, бронхоскопическую санацию бронхиального дерева, перевод на аппаратное дыхание) на фоне высоких доз преднизолона, эуфиллина, введения жидкости, гепарина, щелочных растворов. В крайних случаях возможна пульс-терапия глюкокортикоидами. Как дыхательный аналептик можно применять кордиамин. После выведения из угрожаемого состояния проводится интенсивная гормонотерапия (3-5 дней) с постоянным снижением преднизолона и его отменой через 3-4 недели, если позволит состояние больного ребенка. Антибактериальная терапия назначается только при обострении инфекционного процесса (лучше использовать антибиотики из группы макролидов) [47, 75, 192, 202].

Лечение БА в межприступный период и специфическая иммунотерапия.

Неотложная терапия является первым этапом в лечении БА. В дальнейшем терапия направлена на стабилизацию состояния больного и достижение устойчивой ремиссии, чтобы приступить к специфической гипосенсибилизации. Общими принципами ведения больного в межприступный период являются: гипоаллергенная диета с ведением пищевого дневника, создание гипоаллергенной обстановки, санация очагов инфекции, специфическая и неспецифическая десенсибилизация, лечебная физкультура, гипо-, фито-, баро-, иглотерапия, санаторно-курортное лечение, в том числе в соляных шахтах [192].

На данном этапе лечения существенное значение имеет выявление и лечение хронических очагов инфекции (при любой форме БА). Чаще всего они находятся в ЛОР-органах (риносинуситы, аденоидит, хронический тонзиллит) и пищеварительном тракте (кариес, воспалительный процесс желчевыводящих путей, кишечника). При аллергических риносинуситах у детей с БА показано местно: терапия симпатомиметиками, антигистаминные препараты, эндоназальный электрофорез с инталом, димедролом или сульфатом магния [193].

При инфекционно-аллергических риносинуситах эффективны антибактериальная терапия и методы физиолечения (СВЧ, УВЧ). Аденомотомия оправдана при выраженном затруднении носового дыхания и при отсутствии эффекта от консервативной терапии. При хроническом тонзиллите эффективны полоскания 2% раствором гидрокарбоната натрия в течение 3 недель, а в случаях обострения – раствором фурацилина 1:5000, показана УВЧ-, СВЧ-терапия, ультразвуковое воздействие, промывание лакун миндалин. Тонзиллэктомия проводится только при частых обострениях, а также при отсутствии эффекта от консервативной терапии хронического тонзиллита [85, 188].

При инфекции желчевыводящих путей назначают диету, желчегонные, антибактериальные средства, ферменты. Проводят

лечение кариеса зубов, дискинезий желудочно-кишечного тракта, дисбактериоза (ферменты, биопрепараты), обязательна дегельминтизация. Санация очагов хронической инфекции у детей с БА, как правило, способствует урежению обострений и последующей стабилизации состояния. В межприступный период показаны ингаляции интала, курсом до 2-3 месяцев, задитен курсом до 6 месяцев. Хотя эти препараты можно назначать при любой форме БА, наибольший их терапевтический эффект наблюдается при atopической форме. Периодически проводят лечение короткими курсами антигистаминных препаратов. Нередко рекомендуется в межприступный период проводить длительное (до 2,5 лет) лечение препаратами теофиллина в минимальных терапевтических дозах [75].

После стабилизации астмы, предсезонно с целью профилактики назначается гистоглобулин, представляющий комбинацию гистамина и γ -глобулина человеческой крови.

Обязательным условием назначения препарата является отсутствие сопутствующих острых воспалительных заболеваний и очагов инфекции. Курс лечения гистоглобулином состоит из 5 подкожных инъекций с интервалом в 3-4 дня, первую инъекцию препарата детям проводят в дозе 0,1 мл (с пробой на переносимость), в дальнейшем вводят 0,5-1 мл, при получении положительного эффекта курсы повторяются через 2-3 месяца. Гистоглобулин показан при любой форме БА у детей, но наибольший терапевтический эффект наблюдается при atopической форме, меньше – при смешанной, еще меньше – при инфекционно-аллергической (И. И. Балаболкин, 1985) [11, 64, 205].

При выявленных изменениях иммунного статуса в межприступный период назначается иммуномодулирующая терапия.

И. И. Балаболкин (1985) указывает на высокую эффективность повторных курсов витамина В6, назначение лечебной физкультуры и дыхательной гимнастики. Для стабилизации состояния, особенно у детей с частыми обострениями БА, показана рефлексотерапия – иглоукалывание, электроакупунктура (М. А. Федосеева и др., 1980), лечение в барокамере с пониженным барометрическим давлением, спелеотерапия.

При отсутствии эффекта от вышеуказанных методов в случаях неустойчивого состояния, вызванного частыми приступами БА, ремиссия может быть достигнута длительным лечением инталом или бекотидом [11, 92, 205].

Специфическая гипосенсибилизация (иммунотерапия), направленная на повышение толерантности больного к соответствующему аллергену, показана больному ребенку при четком доказательстве этиологической значимости. Это лечение проводится

только во время стойкой ремиссии и не ранее чем через 2-3 месяца после проведения стероидной терапии и санации очагов инфекции. Специфическая иммунотерапия – это наиболее радикальный метод лечения БА. В результате ее усиливается образование блокирующих антител класса IgG, усиливается Т-супрессорная лимфоцитарная активность, снижаются способности тучных клеток и базофилов высвобождать гистамин и др. [181, 189, 203, 263, 290, 331, 376,].

Противопоказания. 1. Туберкулез и другие хронические инфекции и активной фазе воспаления. 2. Активная фаза ревматизма, некомпенсированные ревматические пороки, системные заболевания соединительной ткани. 3. Острые и хронические заболевания внутренних органов с их функциональной недостаточностью. 4. Психические заболевания, болезни нервной и эндокринной системы. 5. Заболевания крови [32].

Для проведения специфической гипосенсибилизации существуют различные методы, которые отличаются друг от друга характером аллергенов, их валентностью (моно-, полиэкстракты), методом введения (внутрикожно, подкожно, ингаляционно, перорально), темпом, продолжительностью, временем проведения лечения [7, 198, 199, 348,].

Специфическое лечение основано на серии инъекций или ингаляций в возрастающих дозах. Начинается лечение с субпороговой дозы аллергена, которая устанавливается **аллергометрическим титрованием**. Разработан ряд схем введения аллергена. В детской практике чаще используется парентеральный, внутрикожный или подкожный способ введения. Для детей в большинстве случаев первоначальная доза составляет 0,1 мл аллергена в разведении 10^{-5} , хотя некоторым детям с высоким уровнем сенсибилизации к этиологически значимому аллергену начинают инъекции с дозы 0,1 мл в разведениях 10^{-8} , 10^{-7} . Для каждой последующей инъекции доза увеличивается на 0,1 мл (0,1; 0,2; 0,3 мл) до 0,9 мл. По достижении максимально пороговой дозы аллергена, о чем свидетельствует возникновение выраженной местной реакции (волдырь 20*30 мм) при повторном введении одной и той же дозы, больных переводят на лечение поддерживающими дозами. Как поддерживающую дозу детям чаще всего назначают 0,5 мл аллергена в разведении 10^{-1} , в условиях стационара инъекции проводят ежедневно. Продолжительность основного курса 25-30 инъекций, первую поддерживающую дозу вводят через неделю после основного курса, вторую – через 2 недели, в дальнейшем 1 раз в три недели. Детям при atopической форме БА такое лечение проводят круглогодично не менее трех лет при положительном эффекте или с перерывами на летнее время. Более удобен для применения метод специфической гипосенсибилизации аллергенами пролонгированного действия,

дающий возможность сократить количество инъекций до 10-12 на курс лечения и увеличить интервалы между введениями до недели. При проведении специфической гипосенсибилизации бактериальными аллергенами лечебную дозу аллергена наращивают с интервалами между инъекциями в 3 дня. Основной курс лечения продолжается в течение 4-5 месяцев, лечение поддерживающей дозой аллергенов в течение 2-3 лет. Наиболее эффективна специфическая гипосенсибилизация при атопической форме БА (70-85%), менее – при инфекционно-аллергической (50-75%) [4, 87, 231, 357, 368].

Метод внутрикожной аутосеротерапии

Наряду с традиционной фармакотерапией в лечении БА применяют немедикаментозные методы лечения аллергических заболеваний у детей. Одним из них является аутосеротерапия, которая относится к методам неспецифической активной подавляющей иммунотерапии. Несмотря на то, что первое его применение датируется началом XX века, в настоящее время недостаточно данных о клинико-иммунологической эффективности применения аутосеротерапии у детей. Есть отдельные исследования, подтверждающие клиническую эффективность, но не доказывающие длительность эффектов и не определяющие механизм такого действия [304, 305, 202, 228].

Метод аутосеротерапии является разновидностью аутогемотерапии, в ходе которого пациентам вводят не цельную кровь, а аутологичную сыворотку.

Существует множество методик проведения аутогемотерапии, наиболее известные из них: ступенчатая по Реккевегу (гомеопатически потенцированная кровь пациента при инъекциях переводит токсины в специальную форму, которая по закону Арндта-Шульца способна активировать детоксикационные и защитные механизмы организма), гемопунктура по Я. Кершоту (цельная венозная кровь пациента или кровь, разведенная инъекционными гомеопатическими препаратами, малыми дозами вводится в акупунктурные, рефлексогенные или болевые точки), аутогемотерапия по А.А. Богомольцу (используется гемолизированная кровь, при этом продукты распада эритроцитов активируют функции ретикуло-гистоцитарной системы), гемопунктура по методу Р.Н. Ходановой и др. [214, 215, 216].

Профессор Р.Н. Ходанова в 1980 г. получила патент на свою методику лечения аллергических заболеваний препаратом аутологичной крови [96]. В настоящее время этот метод успешно применяется во многих медицинских и оздоровительных учреждениях России и Украины. Ходанова Р.Н. усовершенствовала метод аутогемотерапии, предложив предварительно модифицировать клетки крови, а затем

вводить в рефлексогенные зоны подкожно. Суть метода заключается в том, что клетки собственной крови в состоянии гипоосмоса оказывают иммуномодулирующий эффект, путем стимулирования борьбы с инфекцией и подавления гиперчувствительности системы иммунитета. Активация клеток крови происходит за счет модификации клеточной мембраны. После проведенного лечения у пациентов увеличивается скорость гемопоэза (созревания лимфоцитов из стволовых клеток костного мозга), повышается фагоцитарная активность макрофагов, моноцитов и нейтрофилов, нормализуется соотношение белков комплемента, нормализуется соотношение Т-хелперы/Т-супрессоры. [216, 217].

Так же за рубежом широко применяется SANUM Meridian Therapy, предложенная немецким Semmelweis-Institut GmbH при многих заболеваниях, в том числе при бронхиальной астме. Впервые методика проведения была опубликована еще в 1993 г. Данная терапия включает в себя применение аутогемотерапии, как отдельно, так и совместно с препаратами SANUM, в предложенной институтом схеме лечения бронхиальной астмы предлагается препарат, главным ингредиентом которого является *Aspergillus ruber*. [267, 391]

Проведено большое количество исследований по эффективности применения инъекций аутологичной крови [288, 309, 310, 341, 358, 186] для лечения atopического дерматита.

Многие авторы показали, что аутосеротерапия оказывает положительное влияние на редукцию аллергического воспаления и предупреждение рецидивов заболевания [122, 187, 213]. Высокая эффективность аутосеротерапии у взрослых доказана при atopической бронхиальной астме, холодовой крапивнице, аллергическом рините, atopическом дерматите [187, 213, 232, 247]. Доказана эффективность применения аутосеротерапии при хронической аутоиммунной крапивнице, ранее инъекции аутологичной сыворотки использовали лишь в провокационных тестах для диагностики данной крапивницы [276, 277, 294, 351, 370].

Получение аутосыворотки в острый период заболевания позволяет значительно повысить ее биологическую активность. В сыворотке в этот период содержатся антитела, цитокины и медиаторы аллергии, биологически активные метаболиты, которые в совокупности вызывают аллергическое воспаление [90, 247]. Метод аутосеротерапии используется у взрослых с различными аллергическими заболеваниями (бронхиальная астма, аллергический ринит, крапивница), показана его клиническая эффективность и безопасность [90]. В 2011 г. Минздравом РБ утверждена инструкция по применению аутосеротерапии у детей с аллергическими заболеваниями [232]. Существуют предположения, что аутосеротерапия ведет к десенсибилизации организма человека с

аллергическим заболеванием к биологически активным веществам, а также стимулирует систему их инактивации посредством формирования антимедиаторного и антиидиотипического ответа [213, 247]. Сыворотка пациента после курса лечения может блокировать непрямую дегрануляцию тучных клеток аллергеном, индуцированную сывороткой этого же больного, полученной до лечения [187].

Данный метод лечения способствует угнетению IgE-зависимых аллергических реакций [213, 247], при этом является безопасным и экономически эффективным, однако, механизм его действия и эффективность при разных формах БА остаются не до конца изученными и доказанными.

Согласно международному консенсусу по Астме у детей (ICON) 2012 г., решения в отношении лечения должны базироваться на уровне *контроля над заболеванием* [327].

Тяжесть состояния также может быть использована при первоначальной оценке.

Ступенчатый подход предполагает: Переход на ступень выше должен быть рассмотрен, если контроль над заболеванием не достигнут после 1-3 месяцев лечения, после проверки использования устройств, приверженности лечению, устранения триггеров, лечения сопутствующего ринита и, возможно, диагноза.

Переход на ступень вниз может быть рассмотрен (на основании мнения экспертов), если контроль был достигнут на протяжении, по крайней мере, трех месяцев.

Возраст – важный фактор. У детей младшего возраста доказательная база в отношении лечения невелика, ответы на терапию противоречивые и зачастую недостаточные. У подростков вопросы, влияющие на ведение астмы, часто связаны с недостаточной приверженностью лечению.

Легкий способ запомнить этот ступенчатый подход заключается в том, что порядковый номер шага подсказывает количество препаратов и кратность применения ингаляционных кортикостероидов (ИГКС) (рисунок 4).



Рисунок 4 – Лечение детей с БА по ступеням

Шаг 0: Базовая терапия не требуется

Шаг 1: Используйте один препарат для контроля

Ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) в низкой дозе, как препараты выбора, или антагонист лейкотриеновых рецепторов (АЛР).

Шаг 2: Используйте два препарата или двойную (среднюю) дозу ИГКС

Шаг 3-4: Увеличьте до максимума объем традиционной терапии (только высокие дозы ИГКС или их комбинация с дополнительными лекарственными средствами)

Этот шаг может включать два отдельных шага: на первом бета-агонисты длительного действия (ДДБА) или АЛР добавляются к ИГКС в средней дозе, а на втором доза ИГКС повышается. Можно рассмотреть возможность назначения омализумаба.

Омализумаб показан детям с аллергической БА, не поддающейся контролю с помощью других препаратов базисной терапии. Он уменьшает выраженность симптомов, количество обострений болезни, повышает качество жизни больных [315, 332].

Шаг 5: Пероральные глюкокортикостероиды: к этим препаратам прибегают в последнюю очередь

Препараты, используемые на каждой ступени, не идентичны ни по эффективности, ни по безопасности, и их выбор определяется в зависимости от возрастной группы или фенотипа. Однако имеет место значительная вариабельность индивидуальных ответов на каждый препарат, подсказывающая необходимость гибкого подхода в выборе, и возможность смены стратегии, если первая не принесла успеха.

Средства доставки.

От 0 до ~5 лет:

Дозированный ингалятор под давлением (pMDI) со статически обработанным спейсером (или мундштуком, как только ребенок сможет использовать его).

>~5 лет:

Выберите pMDI, как указано выше, порошковый ингалятор (DPI) (промывать или полоскать рот и горло после ингаляции ИГКС) или активируемый вдохом pMDI (в зависимости от способности их использовать и предпочтений).

Небулайзер: может быть использован в качестве альтернативы в любом возрасте.

Аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ).

АСИТ может рассматриваться для детей, у которых симптомы имеют выраженную связь с причинно-значимым аллергеном.

Подкожная иммунотерапия (ПКИТ) эффективна при аллергической астме, когда применяются стандартизированные экстракты аллергенов клещей домашней пыли, перхоти животных, пыльцы деревьев, луговых и сорных трав. В клинической практике ПКИТ обычно назначается на 3-5 лет. ПКИТ может проводиться только врачами, имеющими опыт ее применения и прошедшими соответствующую подготовку по идентификации и лечению возможных анафилактических реакций.

ПКИТ не рекомендуется при тяжелой астме в связи с возможным риском серьезных побочных реакций.

Сублингвальная иммунотерапия (СЛИТ) безболезненна, комфортна для ребенка и имеет отличный профиль безопасности. Большинство руководств рекомендуют получить дополнительные доказательства эффективности, прежде чем назначать ее пациенту, однако эффективность была подтверждена последними мета-анализами.

Наблюдение.

Как только диагноз подтвержден и начато лечение, особая важность заключается в непрерывном наблюдении.

Предлагается 3-месячный интервал, в зависимости от тяжести и активности заболевания; более короткие промежутки показаны после обострения, и при снижении или приостановке контролирующей терапии.

Параметры, которые следует оценивать при каждом посещении пациента: уровень контроля, функцию легких (спирометрия, ПСВ), выполнение режима лечения, технику ингаляций. Дополнительно можно оценивать: качество жизни, возможность побочных эффектов, особенно нарушения роста и развития.

Отслеживать воспаление, измеряя уровень фракционного ВОА, может быть полезно.

• Уровень контроля оценивается по тяжести состояния или наличию факторов риска. Доступны валидизированные опросники для оценки уровня контроля астмы у детей (такие как АСТ, TRACK, и другие).

Обострения астмы (атаки, эпизоды).

Обострение астмы – это острый или подострый эпизод прогрессивного утяжеления симптомов заболевания, связанный с обструкцией дыхательных путей.

Тактика ведения обострений астмы оставалась неизменной на протяжении последних нескольких лет. Она включает бронходилатацию, обеспечение увлажненным кислородом и системные кортикостероиды.

Бронходилатация: ингаляции сальбутамола, 2-10 вдохов, или через небулайзер 2,5-5 мг, каждые 20' в течение первого часа, затем в зависимости от ответа. Можно добавить ипратропиум, 2-8 вдохов, или через небулайзер 0,25-0,5 мг. Если улучшение не наступает, ребенок должен быть доставлен в больницу.

Обеспечение увлажненным кислородом: ориентируйтесь на $\text{SaO}_2 > 95\%$.

Системные кортикостероиды: преднизолон внутрь 1-2 мг/кг/24 ч (до 20мг у детей <2 лет и до 60мг у более старших), обычно в течение 3-5 дней. Очень высокие дозы ИГКС могут также быть эффективны при обострении или для предупреждения его развития после простуды; однако, в целом не рекомендуется заменять ими системные кортикостероиды. Существует некоторая доказательная база, свидетельствующая об умеренном предупреждающем обострения эффекте монтелукаста, тем не менее, в настоящее время он не рекомендуется.

В больнице или палате интенсивной терапии, в случае необходимости, рассмотрите: В/в бета-2 агонисты, в/в аминофиллин, в/в сульфат магния, смесь гелия с кислородом.

В Республике Беларусь в 2014 г. утвержден Клинический протокол диагностики и лечения бронхиальной астмы у детей [212].

Наименование нозологической формы заболевания (шифр по МКБ-10):

Астма (J 45):

Астма аллергическая (с преобладанием аллергического компонента) (J45.0); Неаллергическая астма (J45.1);

Смешанная астма (J45.8);

Астма неуточненная (J45.9).

Астматический статус (J46).

Клинический протокол построен с учетом последних международных рекомендаций по классификации, диагностике и

лечению бронхиальной астмы у детей (INCOPA, 2012). Стратегия длительной базисной терапии базируется на выделении полностью контролируемой, контролируемой, частично-контролируемой и неконтролируемой астмы и соответствующих ступеней терапии. Оказание неотложной помощи базируется на выделении легкого, среднетяжелого, тяжелого приступа и угрозы остановки дыхания.

Клиническая классификация астмы:

Форма: IgE-опосредованная, не-IgE-опосредованная.

Фенотип: вирус-индуцированная, аллерген-индуцированная, индуцированная физической нагрузкой, мультитриггерная (смешанная) и неуточненная.

Степень тяжести (по клиническим признакам до начала лечения): интермиттирующая, легкая персистирующая, средней тяжести персистирующая, тяжелая персистирующая (таблица 2).

Таблица 2 – Степени тяжести бронхиальной астмы по клиническим признакам до начала лечения

Степень тяжести болезни	Критерии диагностики
1	2
Интермиттирующая астма	Симптомы реже 1 раза в неделю Короткие обострения Ночные симптомы не чаще 2-х раз в месяц Объем форсированного выдоха в первую секунду (далее – ОФВ ₁) или пиковая объемная скорость выдоха (далее – ПОСВ) более или равны 80% от должных значений Суточная вариабельность показателей ПОСВ или ОФВ ₁ менее 20%
Легкая персистирующая астма	Симптомы чаще 1 раза в неделю, но реже 1 раза в день Обострения могут влиять на физическую активность и сон Ночные симптомы чаще 2-х раз в месяц ОФВ ₁ или ПОСВ более или равны 80% от должных значений Суточная вариабельность показателей ПОСВ или ОФВ ₁ в пределах 20-30%

Среднетяжелая персистирующая астма	<p>Ежедневные симптомы</p> <p>Обострения могут влиять на физическую активность и сон</p> <p>Ночные симптомы Чаше 1 раза в неделю</p> <p>Ежедневный прием β_2-агонистов короткого действия</p> <p>ОФВ₁ или ПОСВ от 60 до 80% от должных показателей</p> <p>Суточная вариабельность показателей ПОСВ или ОФВ₁ более 30%</p>
Тяжелая персистирующая астма	<p>Ежедневные симптомы</p> <p>Частые обострения</p> <p>Частые ночные симптомы Ограничение физической активности</p> <p>ОФВ₁ или ПОСВ менее или равны 60% от должных значений</p> <p>Суточная вариабельность показателей ПОСВ или ОФВ₁ более 30%</p>

Степень контроля: полностью контролируемая, контролируемая, частично контролируемая, неконтролируемая (таблица 3).

Таблица 3 – Степени контроля астмы

Параметр	Уровень контроля астмы			
	Полностью контролируемая	Хорошо контролируемая	Частично контролируемая	Неконтролируемая
Дневные симптомы	Нет	< 2 в неделю	>2 в неделю	Постоянные
Ночные симптомы/ пробуждения от астмы	Нет	<1 раза в месяц	>1 раза в месяц	Еженедельные
Потребность в средствах неотложной помощи	Нет	< 2 в неделю	>2 в неделю	Ежедневно
Ограничение активности	Нет	Нет	Незначительное	Выраженное

Функция легких – ОФВ ₁ / ПОСВ (по отношению к должным или персональным лучшим)	>80%	>80%	60-80%	<60%
Число обострений за год	0	1	2	>2

Классификация степени тяжести приступов (таблица 4).

Таблица 4 – Градации степени тяжести приступов бронхиальной астмы

Параметры	Тяжесть приступа			
	Легкий	Средней тяжести	Тяжелый	Угроза остановки дыхания
1	2	3	4	5
Одышка	При ходьбе	При разговоре, плаче (он становится тише и короче), возникает затруднение при приеме пищи	«В покое» пациент прекращает принимать пищу	«В покое»
Положение	Может лежать	Предпочитает сидеть	Сидит, наклоняясь вперед	
Разговор	Предложениями	Фразами	Словами	Речевой контакт отсутствует
Уровень бодрствования	Может быть возбужден	Обычно возбужден	Обычно возбужден	Заторможенность, спутанность сознания
Частота дыхания*	Увеличена	Увеличена	Частота более 30 в 1 мин	Выраженное тахипное или уменьшена

Участие в дыхании вспомогательной мускулатуры, западение надключичных ямок	Обычно отсутствует	Как правило, имеется	Имеется	Парадоксальное дыхание
Свистящие хрипы	Умеренные, часто только при выдохе	Громкие, дистанционные	Обычно громкие, дистанционные	Отсутствуют - «немое легкое»
Частота сердечных сокращений в 1 мин **	Незначительно увеличена	Увеличена	Выраженная тахикардия	Брадикардия
Парадоксальный пульс	Отсутствует	Возможен	Часто имеется	Отсутствует при утомлении дыхательной мускулатуры
ПОСВ после первого введения бронхолитика, (в % от должного или наилучшего индивидуального показателя)	Более 80%	60-80%	Менее 60%	Менее 33%
P_{aO_2} (при дыхании воздухом) (мм рт. ст.)	Определяется по показаниям	Более 60	Менее 60, возможен цианоз	Менее 60, цианоз
P_{aCO_2} , (мм рт. ст.)	Менее 45	Менее 45	Более 45	Более 45
Sat O_2 , % (при дыхании воздухом)	Более 95%	95-91%	Менее 90%	Менее 90%

* частота дыхания у детей в состоянии бодрствования в норме:

Возраст: до 2 мес менее 60 в мин

2-12 мес менее 50 в мин

1-5 лет менее 40 в мин

6-8 лет менее 30 в мин

** частота сердечных сокращений в норме:

Возраст: 2-12 мес менее 160 в мин

2 лет менее 120 в мин

8 лет менее 110 в мин

При лечении пациентов с БА применяют ИКС (таблица 5) и бронхолитики (таблица 6).

Таблица 5 – Эквивалентность доз, кратность назначения, ограничения применения по возрасту ИКС

Международное непатентованное название	Низкая суточная доза* (мкг)	Ограничение применения по возрасту	Кратность ингаляций, раз/сутки
Беклометазона дипропионат	100	С 6 лет	2
Будесонид	100	С 2 лет	2
Будесонид (раствор для небулизации)	250	С 6 месяцев	2
Циклесонид	80	С 6 лет	1-2
Флутиказона пропионат	100	С 1 года	2

*Средняя доза = низкая доза, мкг x 2, высокая доза = средняя доза, мкг x 2.

Таблица 6 – Дозирование бронхолитиков для небулайзерной терапии

Международное непатентованное название	Форма выпуска	Ограничение применения по возрасту	Разовая доза
Фенотерол	Раствор для ингаляций 0,1% во флаконах, 20 мл (20 капель = 1 мл, 1 капля = 50 мкг)	С первого года жизни	Дети до 6 лет (менее 22 кг) – 1 капля/год жизни, дети 6-14 лет – 5-30 капель в зависимости от тяжести приступа, дети старше 14 лет – 10-40 капель в зависимости от тяжести приступа астмы.
Комбинация фенотерола и ипратропия бромид	Раствор для ингаляций (0,5мг+0,25мг)/1 мл во флаконах, 20мл (20 капель = 1 мл)	С 6 лет жизни	Дети 6-12 лет – 10-40 капель в зависимости от тяжести приступа, дети старше 12 лет – 10-50 капель в зависимости от

			тяжести приступа.
--	--	--	-------------------

Объем обязательных исследований при первичной диагностике бронхиальной астмы:

1. Общий анализ крови
2. Спирография (по показаниям бронхопровокационные или бронходилатационные тесты)
3. Обзорная рентгенограмма грудной клетки
4. Консультация аллерголога для уточнения фенотипа астмы с аллергологическим обследованием в условиях аллергологического кабинета методом кожных аллергологических проб
5. Определение аллергенспецифических IgE-антител при отрицательных кожных пробах*.

Объем дополнительных исследований по показаниям при первичной диагностике бронхиальной астмы:

1. Консультация ЛОР-врача
2. Исследование пота на уровни натрия и хлоридов
3. Рентгеноскопия верхних отделов пищеварительного тракта с водносифонной пробой
4. ЭКГ
5. УЗИ сердца
6. Компьютерная томография органов грудной клетки
7. Иммунограмма при вирус-индуцированной и мультигггерной астме (уровень иммуноглобулинов, комплемента, фагоцитарная активность нейтрофилов, общее количество и субпопуляции Т- и В-лимфоцитов)*
8. Реакция аллергенспецифического повреждения лейкоцитов*
9. Реакция дегрануляции тучных клеток с лекарственными аллергенами*
10. Реакция выброса миелопероксидазы с аллергенами*.

* Назначается по показаниям в специализированных отделениях и на специализированных приемах

Ступенчатая терапия бронхиальной астмы (таблица 7):

Таблица 7 – Лечение детей с БА по ступеням

Степень терапии**	Объем терапии
Степень 0 (полностью контролируемая астма, контролируемая астма)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Создание гипоаллергенного быта. 2. Диетотерапия при причинно-значимой сенсibilизации к пищевым и пыльцевым аллергенам. 3. Базисная терапия не показана. 4. При астме физического усилия – перед физической нагрузкой однократный прием монтелукаста (2-4 года – 4 мг, 5-15 лет – 5 мг, старше 16 лет – 10 мг) или ингаляция 1-2 доз из ДАИ сальбутамола (100 мкг/доза) или фенотерола (100 мкг/доза). 5. При атопической аллерген-индуцированной астме – аллергенспецифическая иммунотерапия в соответствии с действующими инструкциями амбулаторно под наблюдением аллерголога. 6. Немедикаментозные методы лечения с учетом рекомендаций реабилитолога в соответствии с действующими инструкциями. 7. Обучение в астма-школе.
Степень 1 (начальная терапия большинства случаев частично контролируемой и неконтролируемой астмы)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Создание гипоаллергенного быта. 2. Диетотерапия при причинно-значимой сенсibilизации к пищевым и пыльцевым аллергенам. 3. Стартовая базисная терапия (один из вариантов): <ol style="list-style-type: none"> 3.1. Один из ИКС в низкой дозе с учетом возраста пациента и переносимости: ДАИ флутиказона пропионата, будесонида, циклесонида, беклометазона, суспензия будесонида. 3.2. Монтелукаст (2-4 года – 4 мг, 5-15 лет – 5 мг, старше 16 лет – 10 мг 1 раз в сутки). 4. Ситуационно при бронхоспазме: 1-2 дозы ингаляционного бронхолитика из ДАИ (сальбутамол (100 мкг/доза), фенотерол (100 мкг/доза), фенотерол/ипратропия бромид (50/25 мкг/доза) до 4 раз в сутки). 5. При атопической аллерген-индуцированной астме – аллергенспецифическая иммунотерапия в соответствии с действующими инструкциями амбулаторно под наблюдением аллерголога.

	<p>6. Немедикаментозные методы лечения с учетом рекомендаций реабилитолога в соответствии с действующими инструкциями.</p> <p>7. Обучение в астма-школе.</p>
<p>Ступень 2 (при неэффективности в течение 1 месяца терапии 1 степени или как начальная терапия в случаях длительного неконтролируемого течения базисной терапии)</p>	<p>1. Создание гипоаллергенного быта.</p> <p>2. Диетотерапия при причинно-значимой сенсibilизации к пищевым и пылевым аллергенам.</p> <p>3. Стартовая базисная терапия (один из вариантов):</p> <p>3.1. Один из ингаляционных кортикостероидов в средних дозах с учетом возраста пациента и переносимости: ДАИ флутиказона пропионата, будесонида, циклесонида, беклометазона, суспензия будесонида.</p> <p>3.2. Комбинированная терапия (на выбор с учетом возраста и переносимости):</p> <ul style="list-style-type: none"> – фиксированная комбинация одного из ингаляционных кортикостероидов в низких дозах по ИКС с бета-2-агонистами длительного действия: флутиказона пропионат/сальметерол с 4 лет или будесонид/формотерол с 6 лет, – комбинация одного из ИКС в низких дозах (ДАИ флутиказона пропионата, будесонида, циклесонида, беклометазона, суспензия будесонида) с монтелукастом (2-4 года – 4 мг, 5-15 лет – 5 мг, старше 16 лет – 10 мг 1 раз в сутки). <p>4. Ситуационно при бронхоспазме: 1-2 дозы ингаляционного бронхолитика из ДАИ (сальбутамол (100 мкг/доза), фенотерол (100 мкг/доза), фенотерол/ипратропия бромид (50/25 мкг/доза) до 4 раз в сутки.</p> <p>5. При атопической аллерген-индуцированной астме аллергенспецифическая иммунотерапия в соответствии с действующими инструкциями амбулаторно под наблюдением аллерголога.</p> <p>6. Немедикаментозные методы лечения с учетом рекомендаций реабилитолога в соответствии с действующими инструкциями.</p> <p>7. Обучение в астма-школе.</p>

<p>Ступень 3-4 (при неэффективности в течение 1 месяца терапии 2 ступени)</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Создание гипоаллергенного быта. 2. Диетотерапия при причинно-значимой сенсibilизации к пищевым и пыльцевым аллергенам. 3. Стартовая базисная терапия (один из вариантов): <ol style="list-style-type: none"> 3.1. Один из ИКС в высоких дозах с учетом возраста пациента и переносимости: ДАИ флутиказона пропионата, будесонида, циклесонида, беклометазона, суспензия будесонида. 3.2. Комбинированная терапия (на выбор с учетом возраста и переносимости): <ul style="list-style-type: none"> - фиксированная комбинация ингаляционного кортикостероида в средних или высоких дозах по ИКС с бета-2-агонистами длительного действия: флутиказона пропионат/сальметерол с 4 лет или будесонид/формотерол с 6 лет, – комбинация ингаляционного кортикостероида в средних (третья ступень) или высоких дозах (четвертая ступень) (ДАИ флутиказона пропионата, будесонида, циклесонида, беклометазона, суспензия будесонида) с монтелукастом (2-4 года – 4 мг, 5-15 лет – 5 мг, старше 16 лет – 10 мг 1 раз в сутки), – при доказанной IgE-опосредованной астме, которая не контролируется медикаментами, у детей старше 6 лет моноклональное гуманизированное антитело к иммуноглобулину класса E (IgE) по схеме*. 4. Ситуационно при бронхоспазме: 1-2 дозы ингаляционного бронхолитика из ДАИ (сальбутамол (100 мкг/доза), фенотерол (100 мкг/доза), фенотерол/ипратропия бромид (50/25 мкг/доза) до 4 раз в сутки. 5. При атопической аллерген-индуцированной астме – аллергенспецифическая иммунотерапия в соответствии с действующими инструкциями амбулаторно под наблюдением аллерголога. 6. Немедикаментозные методы лечения с учетом рекомендаций реабилитолога в соответствии с действующими инструкциями. 7. Обучение в астма-школе
---	---

<p>Степень 5 (при неэффективности в течение 1 месяца терапии 3-4 степени)</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Создание гипоаллергенного быта. 2. Диетотерапия при причинно-значимой сенсibilизации к пищевым и пыльцевым аллергенам. 3. При отсутствии контроля болезни максимальными дозами ингаляционных кортикостероидов в сочетании с дополнительными лекарственными средствами - системные глюкокортикостероиды перорально (преднизолон 0,5 мг/кг, как правило, не более 15-20 мг/сутки) коротким курсом. 4. При доказанной IgE-опосредованной астме, которая не контролируется медикаментами, у детей старше 6 лет моноклональное гуманизированное антитело к иммуноглобулину класса E (IgE) по схеме*. 5. Ситуационно: 1-2 дозы ингаляционного бронхолитика из ДАИ (сальбутамол (100 мкг/доза), фенотерол (100 мкг/доза), фенотерол/ипратропия бромид (50/25 мкг/доза) до 4 раз в сутки. 6. Немедикаментозные методы лечения с учетом рекомендаций реабилитолога в соответствии с действующими инструкциями. 7. Обучение в астма-школе
---	--

* Назначается по показаниям в специализированных отделениях (койках)

** Оценка эффективности терапии на каждой из ступеней терапии проводится в течение 1 месяца. При частично контролируемой и неконтролируемой астме пациенту назначается лечение более высокой степени, при полном и хорошем контроле лечение проводится 3 месяца. При контроле болезни в течение 3 месяцев объем лечения постепенно снижается 1 раз в три месяца: при лечении ИКС разово доза уменьшается не более 50%, при комбинированной терапии ИКС с дополнительными медикаментами вначале 1 раз в 3 месяца не более чем на 50% за шаг уменьшается доза кортикостероида, при достижении низких доз комбинированное лечение отменяется. Низкие дозы ИКС считаются поддерживающими. При достижении низких доз ИКС назначается поддерживающая терапия в режиме ингаляции 1 раз в сутки в течение 1 года. Можно подбирать индивидуальную поддерживающую дозу. При утере контроля болезни пациента возвращают на предшествующий объем терапии с повторной попыткой снижения интенсивности лечения через 3 месяца. При лечении антилейкотриеновыми препаратами (например, монтелукаст) лечебная

и поддерживающая дозы не отличаются.

Оказание помощи при приступе бронхиальной астмы (таблица 8)

Таблица 8 – Лечение при приступе БА

Тяжесть приступа	Объем помощи
Легкий приступ	<p>1. Доступ свежего воздуха.</p> <p>2. Ингаляция 1-2 доз β_2-агониста короткого действия из – ДАИ (сальбутамол (100 мкг/доза) или фенотерол (100 мкг/доза) или комбинации фенотерола/ипратропия бромид (50/20мкг/доза). При сохранении бронхоспазма повторить ингаляцию до трех раз в течение первого часа каждые 20 мин. Альтернатива – ингаляция раствора β_2-агониста короткого действия (0,1% раствор фенотерола) или раствора комбинации фенотерола/ипратропия бромид (500мкг+200мкг/мл) через небулайзер.</p> <p>При достижении ПОСВ 80% и более от должных величин и при сохранении ответа на терапию в течение 3-4 часов необходимости в назначении дополнительных препаратов нет. Можно продолжить применение β_2-агониста каждые 4-6 часов в течение 24-48 часов.</p>

Среднетяжелый приступ	<ol style="list-style-type: none"> 1. Аэрация помещения/ кислородотерапия любым доступным методом. 2. Ингаляция от 2 до 6 доз β_2-агониста короткого действия из ДАИ (сальбутамол (100 мкг/доза), или фенотерол (100 мкг/доза), или комбинации фенотерола/ипратропия бромид (50/20мкг/доза) до трех раз каждые 20 мин в течение первого часа. Альтернатива - ингаляция раствора β_2-агониста короткого действия (0,1% раствор фенотерола) или раствора комбинации фенотерола/ипратропия бромид (500мкг+200мкг/мл) через небулайзер до трех раз каждые 20 мин в течение первого часа. 3. При достижении ПОСВ 80% и более от должных величин и при сохранении ответа на терапию в течение 3-4 часов необходимости в назначении дополнительных препаратов нет. Можно продолжить применение β_2-агониста каждые 4-6 часа в течение 24-48 часов. 4. Если при терапии бронхолитиками в течение часа ПОСВ не достигает 80% должных величин назначить глюкокортикоиды. Например, небулизация через компрессорный небулайзер через мундштук (маску) суспензии пульмикорта 250-500 мкг на ингаляцию, затем 2 раза в день 3-5 дней, или преднизолон внутрь или парентерально 1-2 мг/кг/сутки не более 20 мг в сутки у детей в возрасте до 2 лет и не более 60 мг в сутки у детей старше 2 лет на 2 введения в течение 3-5 дней до купирования симптомов. 5. После введения системного глюкокортикоида стероида повторить ингаляцию бронхолитика, при небулизации суспензию будесонида сочетать с небулизацией бронхолитика. 6. При достижении ПОСВ 80% и более от должных величин и при сохранении ответа на терапию в течение 3-4 часов необходимости в назначении дополнительных препаратов нет. Можно продолжить применение β_2-агониста каждые 4-6 часа в течение 24-48 часов. 7. При нарастании тяжести приступа в течение часа или неэффективности комбинированной терапии – госпитализация.
-----------------------	--

<p>Тяжелый приступ/ угроза остановки дыхания</p>	<p>1. Кислородотерапия любым доступным методом.</p> <p>2. Повторные каждые 20 минут в течение первого часа ингаляции от 2 до 10 доз β_2-агониста короткого действия из ДАИ (сальбутамол (100 мкг/доза), или фенотерол (100 мкг/доза), или комбинации фенотерола/ипратропия бромид (50/20мкг/доза) через спейсер с лицевой маской или мундштуком. Альтернатива – ингаляция раствора β_2-агониста короткого действия (0,1% раствор фенотерола) или раствора комбинации фенотерола/ипратропия бромид (500мкг+200мкг/мл) через небулайзер до трех раз каждые 20 мин в течение первого часа.</p> <p>3. Введение стероида на выбор: – преднизолон внутривенно 2 мг/кг, а при угрозе остановки дыхания 6-8 мг/кг, после чего повторить ингаляцию 2 доз (β_2-агониста короткого действия из ДАИ (сальбутамол (100 мкг/доза), или фенотерол (100 мкг/доза), или комбинации фенотерола/ипратропия бромид (50/20мкг/доза) через спейсер с лицевой маской или мундштуком (альтернатива – ингаляция раствора (β_2-агониста короткого действия (0,1% раствор фенотерола) или раствора комбинации фенотерола/ипратропия бромид (500мкг+200мкг/мл) через небулайзер), – разовая небулизация вместе с бронхолитиком через компрессорный небулайзер суспензии будесонида в дозе 500 мкг.</p> <p>4. В отсутствие эффекта от глюкокортикоида и повторной ингаляции бронхолитика введение 2,4% раствора аминофиллина через внутривенный дозатор 5 мг/кг массы тела за 30 минут, затем со скоростью 0,6-1 мг/кг массы/ час.</p> <p>5. Параллельно внутривенному введению аминофиллина ингаляции 1-2 доз β_2-агониста короткого действия из ДАИ (сальбутамол (100 мкг/доза), или фенотерол (100 мкг/доза), или комбинации фенотерола/ипратропия бромид (50/20мкг/доза) через спейсер с лицевой маской или мундштуком (альтернатива – ингаляция раствора β_2-агониста короткого действия (0,1% раствор фенотерола) или раствора комбинации фенотерола/ипратропия бромид</p>
--	---

	<p>(500мкг+200мкг/мл) через небулайзер) каждые 3-4 часа, введение преднизолона 1-2 мг/кг каждые 4-6 часов.</p> <p>6. Инфузионная терапия под контролем гематокрита в режиме гемодюлюции (0,9% раствор хлорида натрия) (10-20 мл/кг массы/сут).</p> <p>7. При отсутствии эффекта перевод в отделение или палату интенсивной терапии для решения вопросы о целесообразности ИВЛ, поднаркозной санации бронхиального дерева, внутривенного титрования адреномиметика.</p> <p>После купирования симптомов продолжить терапию ингаляционными бронхолитиками каждые 4-6 часов, лечение глюкокортикоидами: ИКС (небулизация пульмикорта по 500 мкг 2 раза в сутки) или системные (преднизолон внутрь или парентерально 1-2 мг/кг/сутки не более 20 мг в сутки у детей до 2 лет и не более 60 мг в сутки у детей старше 2 лет на 2 введения в течение 3-5 дней).</p>
--	--

Приборы для доставки ингаляционных препаратов первого выбора: от 0 до 5 лет – дозирующий аэрозольный ингалятор со спейсером и маской, старше 5 лет – выбор из следующих приспособлений: дозирующий аэрозольный ингалятор со спейсером и мундштуком, дозирующий порошковый ингалятор (полость рта промывается или полоскается после ингаляции ингаляционного кортикостероида), активируемый вдохом дозирующий аэрозольный ингалятор (в зависимости от способности пациента его применяться, предпочтений). Небулайзер – второй выбор в любом возрасте.

Показания для госпитализации:

1. Трудности дифференциальной диагностики на амбулаторном этапе.
2. Среднетяжелый приступ в отсутствии эффекта терапии в течение часа.
3. Тяжелый приступ или угроза остановки дыхания.
4. Некупирующееся обострение.
5. Подбор индивидуальной схемы аллергенспецифической иммунотерапии.

Таким образом, практикующему врачу педиатру и детскому аллергологу, базирясь на данных вышеприведенных консенсусов и протокола диагностики и лечения детей с БА, утвержденного МЗ РБ,

рекомендуется творчески подходить к данным документам к конкретным пациентам и рассмотреть следующие вопросы:

1. Медикаментозное лечение [207, 208, 210, 212]

- купирование приступов удушья (симптоматическая терапия)
- профилактика обострений астмы (противовоспалительная поддерживающая терапия)

2. Немедикаментозное лечение

- элиминационный (гипоаллергенный) режим
- диетотерапия
- спелеотерапия
- дозированные физические нагрузки
- акупунктура
- климатотерапия

3. Обучение больных

- астма-школа
- беседы
- письменные рекомендации

4. Медицинская реабилитация

Медикаментозное лечение БА

1) Купирование приступов удушья (устранение симптомов БА):

- β_2 -агонисты короткого действия
- антихолинергические препараты
- системные ГКС (в/в, пероральные)
- теофиллины короткого действия
- комбинированные короткодействующие бронходилататоры (β_2 -агонисты + антихолинергические препараты)

2) Профилактика обострений астмы (поддерживающая терапия)

3) Специфическая иммунотерапия (при атопической астме)

Базисные препараты:

- кортикостероиды: ингаляционные (иГКС) и системные кромоны
- β_2 -агонисты длительного действия
- теофиллины длительного действия
- антимедиаторные препараты (антилейкотриеновые, кетотифен, антигистаминные 2-го и 3-го поколений)
- комбинированные препараты (иГКС+ β_2 -агонисты длительного действия)

Позитивная роль аллерговакцинации при атопической БА

Аллерговакцинация предупреждает:

- прогрессирование заболевания и развитие его осложнений, инвалидизацию больных.
- расширение спектра сенсibilизирующих аллергенов

После аллерговакцинации снижается или исключается потребность в лекарственных препаратах.

Аллерговакцинация – высокоэффективный и обязательный способ лечения и профилактики рецидивов атопической БА.

Контроль астмы сегодня (эффективность проводимой терапии): заболевание не контролируется у большинства пациентов во всех странах мира. Астма контролируется только у 5% пациентов.

GINA 2006: главные изменения

Главным понятием в GINA 2006 стал КОНТРОЛЬ над бронхиальной астмой. Подчеркивается, что при адекватной терапии контроль над астмой ДОСТИЖИМ.

Уровень контроля БА имеет ключевое значение для определения тактики врача по лечению конкретного пациента.

Контроль над астмой определяется как (рисунок 5):

- Отсутствие (≤ 2 эпизодов в неделю) дневных симптомов
- Отсутствие ограничений повседневной активности, включая физические нагрузки
- Отсутствие ночных симптомов или пробуждений из-за астмы
- Отсутствие (≤ 2 эпизодов в неделю) потребности в препаратах «скорой помощи»
- Нормальные или почти нормальные показатели функции легких
- Отсутствие обострений

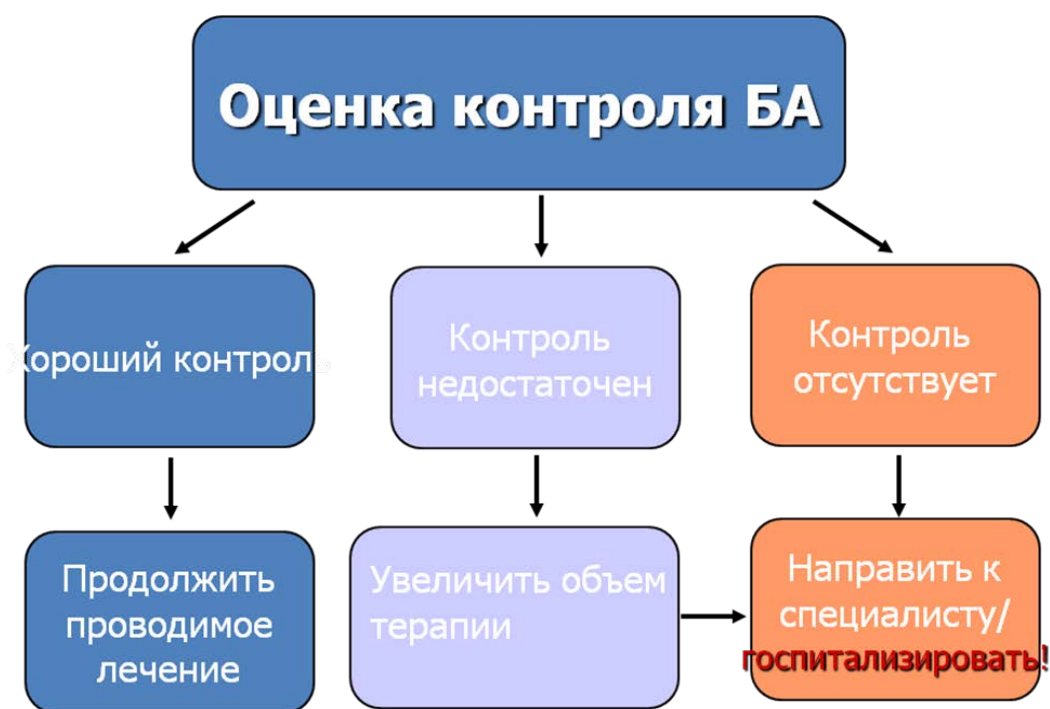


Рисунок 5 – Контроль над БА

Показания для назначения ИГКС.

Рекомендации по использованию ИГКС

- ИГКС – препараты выбора для базисной терапии персистирующей БА любой степени тяжести (уровень доказательности А) (рисунок 6, таблица 9, 10).
- Приступы астмы более 2 дней в неделю
- Ночные приступы
- После эпизода обострения астмы
- Начать с высокой дозы, затем после улучшения РЕФ предпринять снижение дозы препарата на 50% с трехмесячными интервалами
- Использовать 2 раза в сутки, при низких дозах возможен переход на однократный прием препаратов
- Терапию продолжать до достижения наилучших индивидуальных показателей РЕФ
- Использовать спейсер, порошковые формы, небулайзер
- Прополаскивать полость рта после ингаляции
- Не использовать при легкой интермиттирующей астме

Таблица 9 – Расчетные эквивалентные дозы ИГКС для взрослых

Препарат	Низкая доза	Средняя доза	Высокая доза
Беклометазон дипропионат *	100-250 мкг	250-500 мкг	> 500 мкг
Будесонид	200-600 мкг	600-1000 мкг	> 1000 мкг
Флутиказон	100-250 мкг	250-500 мкг	> 500 мкг

*Доза беклометазона дипропионата приведена для новых, бесфреоновых ингаляторов!

Эта доза в 2 раза меньше, чем при использовании фреоновых ингаляторов БДП (кроме препарата Кленил)!

Таблица 10 – Расчетные эквивалентные дозы ИГКС для детей

Препарат	Низкая доза	Средняя доза	Высокая доза
Беклометазон дипропионат *	100-400 мкг	400-800 мкг	> 800 мкг
Будесонид	100-200 мкг	200-400 мкг	> 400 мкг
Флутиказон	100-200 мкг	200-500 мкг	> 500 мкг



Рисунок 6 – Сроки улучшения клинических параметров течения БА

Длительнодействующие β_2 -агонисты

САЛЬМETERОЛ:

- бронхолитический эффект наступает медленно
- продолжительность действия 10-12 ч.

ФОРМОТЕРОЛ:

- эффект наступает быстро
- продолжительность действия более 12 ч.

Показания для назначения:

- потребность в ингаляциях β_2 -агонистов короткого действия более 4 раз в сутки
- ночные приступы астмы
- профилактика постнагрузочного бронхоспазма
- контакт пациентов с irritантами
- недостаточная эффективность иГКС (более эффективно, чем удвоение дозы иГКС);

- для снижения дозы иГКС

Рекомендации по использованию:

- не используются для монотерапии
- не должны назначаться без иГКС
- использовать регулярно, а не для немедленного снятия симптомов астмы

Побочные эффекты: встречаются редко и включают тахикардию, тремор и гипокалиемию.

Комбинированные препараты:

иГКС+ β_2 -агонисты длительного действия (ДДБА)
флутиказона пропионат (100, 250, 500 мг) + сальметерол (50 мг)
(Серетид),

Будесонид + Формотерол (Симбикорт)

Фиксированная комбинация иГКС + ДДБА показана:

– пациентам, у которых сохраняются симптомы астмы на фоне терапии средними и высокими дозами иГКС

– пациентам, получающим регулярное лечение ДДБА и нуждающимся в иГКС

– пациентам, получающим отдельно иГКС и ДДБА

– для уменьшения дозы иГКС

СЕРЕТИД: ФОРМЫ ВЫПУСКА

Два клинически эквивалентных ингалятора и широкий выбор разовых дозировок (рисунок 7):

МУЛЬТИДИСК (60 доз)	50/100 мкг	50/250 мкг	50/500 мкг
ДАИ (120 доз)	25/50 мкг	25/125 мкг	25/250 мкг



Рисунок 7 –Формы выпуска Серетида

Почти у половины пациентов*, получавших Серетид, было возможно полное освобождение от ВСЕХ проявлений астмы к концу исследования (Полный контроль над астмой).

Антилейкотриеновые препараты

Монтелукаст, зафирлукаст, синглон, сингуляр – антагонисты лейкотриеновых рецепторов, слабый бронходилатирующий и противовоспалительный эффект, высокий профиль безопасности, табл., с 2-х лет

– Персистирующая астма (особенно у молодых пациентов)

– Монотерапия легкой персистирующей астмы (А-В)

– Для уменьшения дозы иГКС (А-В)

- Вирусиндуцированная астма
- Астма физического усилия
- Сочетание астмы и аллергического ринита
- Аспириновая астма

Показания для назначения препаратов теофиллина:

- Когда требуются ДДБА
- Когда астма плохо контролируется ИГКС+КДБА, ДДБА или атилейкотриеновыми препаратами
- При ночной астме
- Для усиления эффекта ИГКС
- При сочетании астмы и ХОБЛ

Требуется мониторинг уровня теофиллина в плазме (5-15 мг/мл)

Продолжительность и коррекция поддерживающей терапии.

Препараты для поддерживающей терапии обеспечивают улучшение состояния уже в первые дни лечения, однако полный эффект можно увидеть только спустя 3-4 месяца.

При тяжелом течении БА и длительной неадекватной предшествующей терапии этот период может быть более длительным – до 6-12 мес.

Всем пациентам следует подбирать минимальные поддерживающие дозы препаратов путем ступенчатого снижения доз и длительного наблюдения.

Прекращение поддерживающей терапии.

Прекращение поддерживающей терапии возможно, ТОЛЬКО если контроль над бронхиальной астмой сохраняется при использовании минимальной дозы поддерживающего препарата и отсутствии рецидивов симптомов в течение одного года (Уровень доказательности D).

ПРОФИЛАКТИКА

Оздоровление внешней среды, уменьшение загрязнения ее отходами химических производств, в общем – улучшение экологической обстановки – необходимое звено в уменьшении заболеваемости БА. Необходим целый ряд социально-гигиенических мероприятий по улучшению быта, содержанию жилищ, ликвидации вредных привычек [374, 377].

Профилактика заболеваемости БА предполагает раннее выявление детей с аллергическим диатезом и предрасположенных к нему, организацию для них режима максимального антигенного щажения (гипоаллергогенную диету, индивидуальный календарь

прививок, минимальное использование лекарственных препаратов с исключением облигатных лекарственных аллергенов – пенициллина, аспирина, γ -глобулина, лизоцима и др.). Имеет большое значение санитарно-просветительная работа среди беременных женщин с привлечением медико-генетического консультирования [77, 392].

Дети, страдающие различными формами БА, находятся одновременно под диспансерным наблюдением аллерголога и участкового врача. Аллерголог осматривает их в период проведения специфической гипосенсибилизации и подбора диеты не реже 1 раза в неделю, в остальное время – 1 раз в квартал. Сроки и правила диспансеризации детей, больных БА, четко определены соответствующими рекомендациями. В межприступном периоде ребенка должен осматривать участковый врач, при тяжелом течении заболевания не реже 1 раза в 1-2 месяца, при легкой и средней степени тяжести не реже 1 раза в три месяца, пульмонолог – 2-4 раза в год (в зависимости от тяжести заболевания); отоларинголог и стоматолог – не реже 2 раз в год; другие специалисты – по показаниям. В период обострения основного заболевания или наложения острой инфекции дыхательных путей ребенка наблюдают и участковый педиатр, и пульмонолог [75].

В процессе диспансерного наблюдения участковый врач следит за общим состоянием ребенка, физикальными изменениями в легких, функциональным состоянием внешнего дыхания, гематологическими показателями, состоянием очагов инфекции. Один раз в 3-6 месяцев исследуется кал на гельминты и простейшие; по показаниям проводится рентгенологическое исследование органов грудной клетки. Участковый врач обеспечивает контроль за соблюдением больным неспецифической или специфической гипоаллергенной диеты (последняя назначается аллергологом в том случае, если заболевание этиологически связано с каким-либо пищевым аллергеном), за элиминацией причинно-значимого аллергена из окружающей среды, за соблюдением назначенного режима труда и отдыха, за регулярным проведением общеоздоровительных мероприятий, использованием физических методов лечения (ЛКФ, физиотерапия). Участковый врач должен знать, когда начато и закончено специфическое лечение у аллерголога, своевременно направлять больного на консультацию к аллергологу, пульмонологу и другим специалистам. Вся симптоматическая и неспецифическая гипосенсибилизирующая терапия осуществляется участковым врачом [69, 248].

Вопросы медицинской реабилитации тесным образом взаимосвязаны с лечением детей с БА. К реабилитации относятся известные методы иммунотерапии, иммуномодуляции, аллергоспецифической гипосенсибилизации и т.п. Все они имеют основную цель – снижение и даже полное исчезновение патогенетически значимого для прогрессирования аллергического хронического воспалительного процесса – образования специфических антител различного типа. Если элиминационная диета и элиминационный быт в отдельный временной отрезок, реализует статус падения специфической реактивности, то остальные способы реабилитации не всегда удастся проводить в полном объеме. Например, когда трудно выявить ведущий аллерген среди группы причинно-значимых, невозможность провести гипосенсибилизацию гистоглобулином, отсутствие препаратов и вакцин против специфических антител и т.п.

В связи с этим, мы предлагаем наши научные разработки, посвященные вопросу медицинской реабилитации детей с БА.

УРОВНИ АНТИТЕЛ И ЦИТОКИНОВ В ГРУППЕ ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ, ПОЛУЧАВШИХ ТОЛЬКО КУРС АУТОСЕРОТЕРАПИИ

Клиническая характеристика группы

Группа состояла из 44 детей (6-16 лет) с атопической БА с сенсibilизацией к микрочлещам домашней пыли (*D. pteronyssinus* и/или *D. farinae*), определенной посредством кожных тестов с аллергенами. Из них 31 мальчик в возрасте 6-16 лет и 13 девочек в возрасте 6-15 лет.

Группа исследования включала 5 детей с интермиттирующей БА легкой степени, 37 детей с персистирующей БА легкой степени и 2 ребенка с персистирующей БА средней степени тяжести в стадии ремиссии. Сопутствующий аллергический ринит (АР) имели 23 ребенка, у 6 из них встречались и другие аллергические заболевания (атопический дерматит, аллергический конъюнктивит). Среди сопутствующих болезней в группе исследования были гельминтозы, заболевания ЖКТ, заболевания ССС, среди эндокринной патологии встречался гипотиреоз.

По данным анамнеза среди жалоб отмечались периодически возникающие одышка, свистящие хрипы в легких, кашель, чувство стеснения в груди, как в ночное время, так и днем, заложенность носа и

сухость кожи. На момент осмотра пациенты жалоб не предъявляли, поступили для плановой реабилитации по БА.

При клиническом осмотре общее состояние у детей было удовлетворительное, сознание ясное. При оценке психоэмоционального развития у 52% детей отмечалась лабильность настроения, склонность к раздражительности. Успеваемость учащихся школ была удовлетворительная.

Отмечалась сухость кожи, у 4-х детей она была более выражена (особенно на локтевых и коленных сгибах). Так же у части детей встречалась дисхромия кожного покрова. В ходе осмотра пациентов наблюдались признаки гиповитаминоза. У 1-го ребенка наблюдали гипертрофию небных миндалин. Склеры были нормальной окраски, щитовидная железа при пальпации не увеличена. У 3-х детей 8-9 лет при пальпации лимфатических узлов выявлена микрополиадения (подчелюстные, подмышечные, заднешейные лимфатические узлы), у остальных детей пальпировались отдельные регионарные группы лимфатических узлов с корреляцией по данным анамнеза по перенесенным заболеваниям со стороны ЛОР-органов (отиты, ангины, грипп). Со стороны костно-мышечной системы патологий выявлено не было.

При оценке физического развития детей было отмечено, что их масса соответствовала нижним границам возрастной нормы.

При обследовании дыхательной системы частота дыхания соответствовала возрастным нормам у большей части детей, у некоторых детей наблюдали тахипноэ. При перкуссии отмечалось укорочение перкуторного звука в межлопаточной области. Аускультативно выслушивалось жесткое дыхание, соотношение вдох/выдох было правильным.

Со стороны сердечно-сосудистой системы при перкуссии у 4 детей мы наблюдали умеренное расширение границ сердца влево, у остальных детей границы сердца соответствовали возрастным нормам. Частота сердечных сокращений, была согласно возрасту детей, лишь у 1-го ребенка была умеренная тахикардия. Патологических изменений артериального давления не было.

В ходе проведения обследования органов брюшной полости болезненности при поверхностной и глубокой пальпации отмечено не было. Пальпаторно нижний край печени был доступен для осмотра у детей 6-7 лет, он был мягкий и эластичный, выступал на 0,5-1 см от края реберной дуги. Размеры печени по Курлову были в пределах возрастных норм. У 2-х детей пальпировалась селезенка. Стул был в норме.

Со стороны мочевыделительной системы патологии, как по данным анамнеза, так и при клиническом обследовании выявлено не было.

Половое развитие детей соответствовало их возрасту.

По результатам КСП 56,8% детей (n=25) имели сочетанную сенсibilизацию и к другим аллергенам (библиотечная пыль, домашняя пыль, перо подушки, шерсть кошки, шерсть кролика, хек, треска). Тест дегрануляции базофилов (Шелли) показал сенсibilизацию к пыльцевым аллергенам (райграс, полынь, береза, ольха) у 3 детей (6,8%). При сборе анамнеза родители пациентов указали на пищевую аллергию (n=7), которая чаще проявлялась высыпаниями на коже, встречались случаи бронхоспазма и отека Квинке. Лекарственная аллергия и непереносимость при опросе пациентов и их родителей была выявлена у 8 детей, при этом чаще указывали на причинную значимость антибиотиков пенициллинового ряда.

Отягощенная наследственность по аллергопатологии была выявлена у 23 пациентов (52,3%) (таблица 11).

Таблица 11 - Аллергические заболевания, которые встречались у родственников.

Аллергическое заболевание	Близкие родственники (n)	Дальние родственники (n)
Бронхиальная астма	12	6
Аллергический ринит	2	-
Атопический дерматит	1	-
Поллиноз	2	-
Холодовая аллергия	-	1

В общем анализе крови при поступлении незначительный лейкоцитоз был выявлен у 5 человек, нейтропения и лимфоцитоз были у 19 детей, эозинофилия (до 13%) – у 13 детей, 1 ребенок был с незначительным тромбоцитозом, повышенная СОЭ – у 3-х детей, у 2-х детей было снижение гемоглобина.

При исследовании крови на гормоны щитовидной железы у 1 пациента было повышение тиреотропина.

При поступлении в стационар был определен уровень общего IgE у 42 детей и составил от 50 до 1500 МЕ/мл, в пределах нормы (0-100 МЕ/мл) уровень был у 3 детей (таблица 12).

Таблица 12 – Уровень общего IgE (n=42)

Уровень общего IgE, МЕ/мл	Количество детей (%)
≤ 100	3 (7,1%)
101-500	29 (69,05%)

501-1000	8 (19,05%)
> 1000	2 (4,8%)

Мазок из носа на эозинофилы выявил увеличение показателя (>10% эозинофилов от общего количества клеток) у 13 детей (таблица 13).

Таблица 13 – Процентное содержание эозинофилов в мазке из носа (n=41)

Эозинофилы, %	Количество детей (%)
≤ 10	28 (68,3%)
11-20	13 (31,7%)
21-30	-
> 30	-

Изменения на ЭКГ были обнаружены у 6 детей (встречались умеренная тахикардия, миграция водителя ритма, неполная блокада правой ножки пучка Гисса, суправентрикулярный ритм, синдром ранней реполяризации желудочков).

При проведении спирографии нарушенная вентиляция легких по обструктивному типу выявили у 4 пациентов. Всем детям проводился мониторинг пикфлоуметрии.

По результатам УЗИ сердца выявили дополнительную хорду левого желудочка и пролапс митрального клапана 1-ой степени у 1 ребенка. ФГДС показала патологические изменения у 6 пациентов.

В качестве метода иммунореабилитации использовали внутрикожную аутосеротерапию. Средняя длительность курса – $9,4 \pm 0,9$ дней.

Результаты исследования

Определение антител и цитокинов в группе исследования

Уровни антител классов IgE и IgG к миксту клещей *D. pteronyssinus* и *D. farinae*, а также уровни ИЛ-10 и ТФР- β_1 были определены у 44 детей АБА (таблица 14).

Таблица 14 – Уровни антител к миксту клещей *D. pteronyssinus* и *D. farinae*, цитокинов ИЛ-10 и ТФР- β_1 до и после проведения курса аутосеротерапии (n=44)

Показатели		ДО	ПОСЛЕ	p ₁	p ₂
IgE-антитела,	M±SD	19,59±7,40	15,38±6,18	<0,001	<0,001

МЕ/мл	ДИ	17,34-21,84	13,50-17,26		
IgG-антитела, Е/мл	M±SD	4,35±1,92	4,18±1,81	0,058	0,039
	ДИ	3,76-4,93	3,63-4,73		
ИЛ-10, пг/мл	25%;75%	0;0,67	0;0,66		0,970
ТФР-β ₁ , нг/мл	Me	25,51	25,22		0,0057
	25%;75%	22,83;35,16	19,66;34,67		

Примечание: p₁- t-критерий Стьюдента для зависимых выборок; p₂-критерий Вилкоксона.

Наблюдалось статистически значимое снижение уровней антител класса IgE к миксту клещей *D. pteronyssinus* и *D. farinae* ($p=0,0000001$) после проведения курса аутосеротерапии. Количественный показатель антител класса IgE к миксту клещей *D. pteronyssinus* и *D. farinae* снизился у 34 пациентов (77,2%, из них у 3 более чем в два раза), тенденция к повышению (в пределах до 4 МЕ/мл) наблюдалась у 5 детей (11,4%) и практически не изменился ($\pm 0,5$ МЕ/мл) у 5 (11,4%) больных. Ретроспективный анализ данных анамнеза и предшествующей клинической характеристики этих детей с изменением уровня антител в пределах $\pm 0,5$ МЕ/мл позволил отметить склонность к ареактивному течению рутинных простудных заболеваний.

Значение уровня IgG-антител к миксту клещей *D. pteronyssinus* и *D. farinae* после проведения курса аутосеротерапии достоверно отличался в сторону снижения только по критерию Вилкоксона (при сравнении двух зависимых групп) при $p=0,039$. При этом снижение уровня $>0,5$ Е/мл наблюдалось у 9 детей (20,5%), повышение у 4 детей (9%) и у 31 (70,5%) ребенка изменения уровня были в пределах $\pm 0,5$ Е/мл.

Показатель ТФР-β₁ ($p=0,0057$) статистически значимо снизился после проведения аутосеротерапии. Снижение количественного показателя отмечалось у 30 детей (68,2%).

Уровень ИЛ-10 до и после проведения курса аутосеротерапии статистически значимо не отличался, как по параметрическим, так и по непараметрическим критериям. При этом его значение >20 пг/мл у пациентов как до, так и после аутосеротерапии не наблюдались. Отмечалось повышение- у 6 детей (13,6%) или снижение- у 7 детей (15,9%) его уровня $>0,5$ пг/мл. Малая вариабельность изменений уровня ИЛ-10 до и после курса аутосеротерапии вероятно связана с предшествующей стабилизацией иммунологических основ, присущих аллергическому воспалению.

Таким образом, вышеописанные данные, говорят об эффективности метода иммунотерапии аутоывороткой, применяемого

для профилактики рецидивов атопической БА у детей в период ремиссии и медицинской реабилитации пациентов.

Для уточнения механизмов иммунного ответа был проведен корреляционный анализ исследуемых показателей. Установлено отсутствие корреляционной связи общего IgE до проведения курса аутосеротерапии с другими показателями. Выявлена корреляция антител класса IgE до проведения курса аутосеротерапии с антителами класса IgG к миксту клещей *D. pteronyssinus* и *D. farinae* с $r=0,62$, $p<0,001$ (рисунок 8).

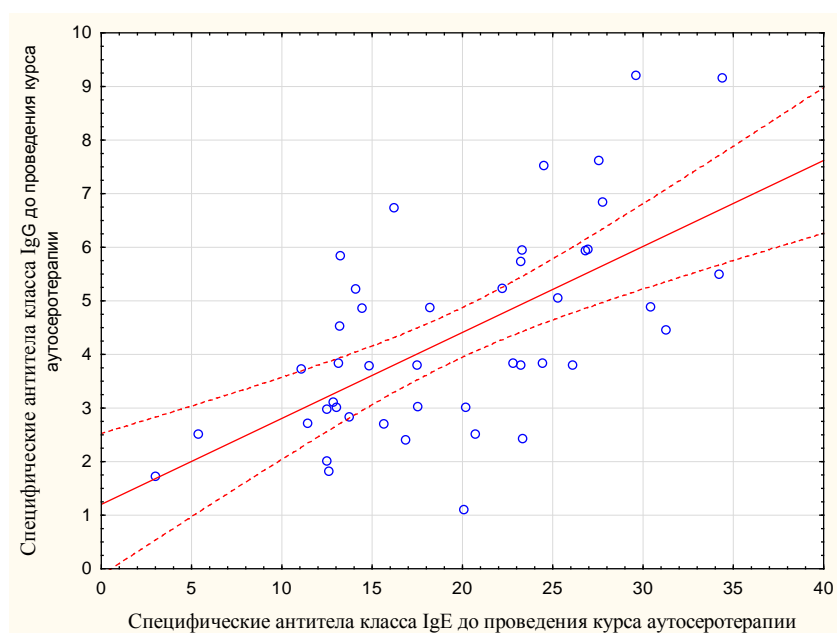


Рисунок 8 – Корреляция антител классов IgE и IgG к миксту клещей *D. pteronyssinus* и *D. farinae* до проведения курса аутосеротерапии

Корреляция этих показателей сохранялась и после проведения курса аутосеротерапии ($r=0,48$, $p<0,01$). Умеренно сильная связь уровня IgE-антител также наблюдалась с уровнем цитокина ТФР- β_1 до курса аутосеротерапии ($r=0,60$, $p<0,001$) (рисунок 9), а после его проведения она сохранялась с $r=0,48$, $p<0,01$.

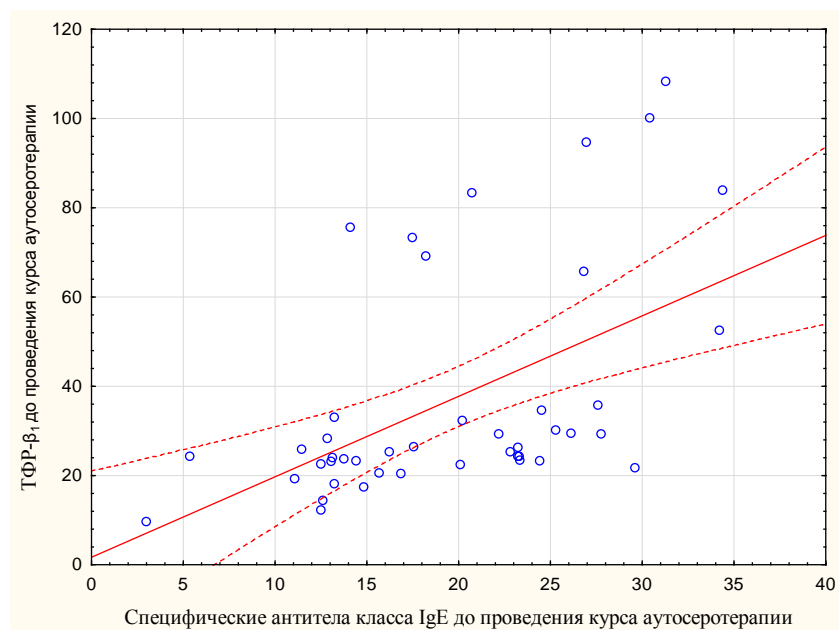


Рисунок 9 – Корреляция антител класса IgE к миксту клещей *D. pteronyssinus* и *D. farinae* и ТФР-β₁ до проведения курса аутосеротерапии

Также отмечена корреляция антител класса IgG с ИЛ-10 до – с $r=0,53$, $p<0,001$ и после – с $r=0,52$, $p<0,001$, с ТФР-β₁ до – с $r=0,49$, $p<0,001$, после с $r=0,46$, $p<0,01$ проведения курса аутосеротерапии.

Влияние сопутствующего аллергического ринита

Из исходной группы исследования исключались дети с атопическим дерматитом, аллергическим конъюнктивитом, лямблиозом, энтеробиозом и токсокароносительством. В результате группа исследования включала 33 ребенка в возрасте 6-16 лет ($11,0\pm 2,7$) с аллергической БА с сопутствующим АР или без него. Из 33 детей 23 мальчика в возрасте 7-16 лет ($11,9\pm 2,5$) и 10 девочек в возрасте 6-15 лет ($9,9\pm 2,9$). Таким образом, группа исследования включала 2 подгруппы: БА без сопутствующего АР ($n=16$) и БА с сопутствующим АР ($n=17$).

В ходе исследования статистически значимых различий по уровню общего IgE до проведения курса аутосеротерапии в двух подгруппах выявлено не было ($p=0,651$). Статистически значимо, также не различались уровни антител класса IgE к миксту клещей *D. pteronyssinus* и *D. farinae* в этих двух подгруппах до ($p=0,051$) и после ($p=0,054$) проведения курса аутосеротерапии (таблица 15).

Таблица 15 – Сравнение уровней антител класса IgE к миксту клещей *D. pteronyssinus* и *D. farinae* до и после проведения курса аутосеротерапии в подгруппах детей с БА с сопутствующим АР и без него

Антитела класса IgE, МЕ/мл		без АР (n=16)	с АР (n=17)	p
ДО аутосеротерапии	M±SD	16,49±5,95	20,95±6,63	0,051
	ДИ	13,32-19,66	17,55-24,36	
ПОСЛЕ аутосеротерапии	M±SD	12,24±5,91	16,46±6,15	0,054
	ДИ	9,09-15,39	13,29-19,62	

Примечание: p- t-критерий Стьюдента для независимых выборок.

Однако выявлен статистически значимый более высокий показатель антител класса IgG к миксту клещей *D. pteronyssinus* и *D. farinae* до ($p=0,001$) и после ($p=0,0004$) проведения курса аутосеротерапии в подгруппе детей с сопутствующим аллергическим ринитом (таблица 16).

Таблица 16 – Сравнение уровней антител класса IgG к миксту клещей *D. pteronyssinus* и *D. farinae* до и после проведения курса аутосеротерапии в подгруппах детей с БА с сопутствующим АР и без него

Антитела класса IgG, Е/мл		без АР (n=16)	с АР (n=17)	p
ДО аутосеротерапии	M±SD	3,23±0,80	5,30±2,09	0,001
	ДИ	2,80-3,65	4,23-6,38	
ПОСЛЕ аутосеротерапии	M±SD	3,08±0,87	5,21±1,90	0,0004
	ДИ	2,62-3,55	4,23-6,19	

Примечание: p- t-критерий Стьюдента с отдельными оценками дисперсий.

Уровни ИЛ-10 до ($p=0,075$) и после ($p=0,069$) проведения курса аутосеротерапии в данных двух подгруппах статистически значимо не различались. При определении ТФР- β_1 обнаружен статистически значимо более высокий уровень ($p=0,005$), сохранявшийся после проведения курса аутосеротерапии, в подгруппе детей с сопутствующим АР по сравнению с детьми больными БА без сопутствующего АР (таблица 17).

Таблица 17 – Сравнение ТФР- β_1 до и после проведения курса аутосеротерапии в подгруппах детей с БА с сопутствующим АР и без него

ТФР- β_1 , нг/мл		без АР (n=16)	с АР (n=17)	p ₁	p ₂
ДО аутосеротерапии	Me	23,83	29,22		0,015
	25%;75%	19,86;27,90	24,20;65,68		
ПОСЛЕ аутосеротерапии	M \pm SD	20,99 \pm 10,34	31,15 \pm 8,89	0,005	
	ДИ	15,48-26,51	26,58-35,73		

Примечание: p₁- t-критерий Стьюдента для независимых выборок, p₂- критерий Манна-Уитни.

Так как по данным литературы, ТФР- β_1 является многофункциональным цитокином, предназначенным для стабилизации адаптивных реакций при воспалительном процессе, более того способствующим и регуляции и участвующим в процессе репарации, изменение его уровня в сторону уменьшения после аутосеротерапии у детей с сочетанной аллергопатологией однозначно реализует более высокий эффект данного метода лечения у таких пациентов.

УРОВНИ АНТИТЕЛ И ЦИТОКИНЫ У ДЕТЕЙ, ПОЛУЧАВШИХ БАЗИСНОЕ МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ С ПРОВЕДЕНИЕМ КУРСА АУТОСЕРОТЕРАПИИ И БЕЗ ПРОВЕДЕНИЯ АУТОСЕРОТЕРАПИИ

**Группа детей, получавших аутосеротерапию в сочетании с
базисным медикаментозным лечением**

Клиническая характеристика группы

Обследовали 51 ребенка (5-16 лет) с атопической БА с сенсibilизацией к микрокleshам домашней пыли (*D. pteronyssinus* и/или *D. farinae*), определенной посредством кожных тестов с аллергенами. Из них 36 мальчиков в возрасте 5-16 лет и 15 девочек в возрасте 5-15 лет.

По клиническим особенностям группа состояла из 47 детей с персистирующей БА легкой степени и 4 детей с персистирующей БА средней степени тяжести. Сопутствующий АР имели 28 детей, при этом у 1 ребенка – аллергический конъюнктивит, у 3 детей – лямблиоз. Среди

сопутствующих заболеваний в группе исследования были заболевания ЖКТ, у 1 ребенка выявили токсокароносительство, также встречались единичные случаи ВПС, синдрома вегетативной дисфункции.

При поступлении пациенты и их родители предъявляли жалобы на периодически возникающие в ночное и дневное время кашель, одышку, чувство стеснения в груди, свистящие хрипы в легких, заложенность носа.

Общее состояние у исследуемых детей было удовлетворительное, сознание ясное. Оценка психоэмоционального развития показала, что приблизительно у половины детей имела лабильность настроения и склонность к раздражительности. Проблем с успеваемостью в школе у детей не было.

При клиническом обследовании мы выявили сухость кожного покрова, при этом у 6-х детей из данной группы исследования она была более выражена преимущественно на локтевых и коленных сгибах. У 20% детей мы наблюдали участки кожи бледного цвета и с более выраженной пигментацией. У исследуемых детей наблюдались признаки гиповитаминоза. Склеры были нормальной окраски, щитовидная железа при пальпации не увеличена. У 4-х детей младшего школьного возраста при пальпации лимфатических узлов выявлена микрополиадения (подчелюстные, подмышечные, передне- или заднешейные лимфатические узлы), у остальных детей пальпировались отдельные регионарные группы лимфатических узлов. Проведя тщательный сбор анамнеза мы выявили у них среди перенесенных заболеваний отиты и ангины. Со стороны костно-мышечной системы патологий выявлено не было.

Масса тела пациентов при оценке физического развития соответствовала нижним границам возрастной нормы.

При обследовании дыхательной системы частота дыхания соответствовала возрастным нормам у большинства детей, у части детей мы наблюдали тахипноэ. Перкуторно отмечалось укорочение звука в межлопаточной области 88% детей. При аускультации выслушивалось жесткое дыхание, соотношение вдох/выдох было правильным.

Обследование сердечно-сосудистой системы показало расширение границ сердца влево при перкуссии у 3 детей исследуемой группы. Частота сердечных сокращений, была согласно возрасту детей. Артериальное давление у всех детей было в пределах нормы.

При обследовании органов брюшной полости у детей болезненности при поверхностной и глубокой пальпации мы не наблюдали. Пальпаторно нижний край печени был доступен для осмотра у детей 7 лет и младше, он был мягкий и эластичный, выступал на 1 см от края реберной дуги. Размеры печени по Курлову у пациентов

старше 5 лет были в пределах возрастных норм. Пальпаторно селезенка определялась у 3-х детей. Стул был в норме.

Со стороны мочевыделительной системы патологии, как по данным анамнеза, так и при клиническом обследовании выявлено не было.

Половое развитие детей соответствовало их возрасту.

Сенсибилизация к другим аллергенам помимо микрочешуек домашней пыли (библиотечная пыль, домашняя пыль, перо подушки, шерсть овцы, шерсть кошки, шерсть кролика) с использованием КСП была установлена у 30 детей (58,8%). Тест Шелли показал сенсибилизацию к пыльцевым аллергенам (полынь, береза, ольха, подсолнечник, кукуруза, лебеда, береза, овсяница, орешник, дуб, клен) у 6 детей (11,8%). В ходе сбора анамнеза родители пациентов указали на бытовую (n=2), пыльцевую (n=1) и пищевую (n=5) аллергии, которые чаще проявлялась высыпаниями на коже, встречались случаи бронхоспазма. При опросе исследуемых детей лекарственная аллергия и непереносимость была выявлена у 12 детей, чаще на антибиотики пенициллинового ряда и цефалоспорины.

Отягощенная наследственность была у 23 пациентов (45,1%) (таблица 18).

Таблица 18 – Аллергические заболевания, которые встречались у родственников.

Аллергическое заболевание	Близкие родственники (n)	Дальние родственники (n)
Бронхиальная астма	10	7
Аллергический ринит	3	1
Атопический дерматит	2	1
Поллиноз	-	1
Лекарственная аллергия	1	-
Пищевая аллергия	1	-

При поступлении в стационар в общем анализе крови была нейтропения в сочетании с лимфоцитозом у 13 детей, нейтропения – у 2-х, эозинофилия (до 20%) – у 14 детей, 2 ребенка были с незначительным тромбоцитозом, повышенная СОЭ встречалась у 2-х детей.

Анализ крови на общий IgE был определен у 49 детей и составлял от 20 до 1900 МЕ/мл. У 10 детей его уровень был в пределах нормы (0-100 МЕ/мл), 39 детей были с уровнем общего IgE выше 100 МЕ/мл (таблица 19).

Таблица 19 – Уровень общего IgE (n=49)

Уровень общего IgE, МЕ/мл	Количество детей (%)
≤ 100	10 (20,4%)
101-500	24 (49,0%)
501-1000	13 (26,5%)
> 1000	2 (4,1%)

Мазок из носа на эозинофилы выявил увеличение показателя (>10% эозинофилов от общего количества клеток) у 10 детей (таблица 20).

Таблица 20 – Процентное содержание эозинофилов в мазке из носа (n=28)

Эозинофилы, %	Количество детей (%)
≤ 10	18 (64,3%)
11-20	6 (21,4%)
21-30	1(3,6%)
> 30	3(10,7%)

Изменения на ЭКГ были обнаружены у 12 детей (встречались умеренная тахикардия, миграция водителя ритма, неполная блокада правой ножки пучка Гисса, синдром ранней реполяризации желудочков).

Спирографии у детей старше 5 лет выявила нарушенная вентиляция легких по обструктивному типу выявили у 17 пациентов, рестриктивному типу – у 2-х, смешанный тип нарушения был у 1-го ребенка. Всем детям проводился мониторинг пикфлоуметрии.

В ходе проведения УЗИ органов брюшной полости обнаружено увеличение печени и мезентериальных лимфатических узлов у 1 ребенка. ФГДС показала патологические изменения у 1 пациента.

Данная группа характеризовалась пребыванием в стационаре на фоне продолжающейся базисной терапии, назначенной ранее. В стационаре лечение пациентов включало внутривенную аутосеротерапию и базисную фармакотерапию БА: ингаляционные ГКС/ ГКС с β_2 -агонистом длительного действия (фликсотид, серетид) и/или в сочетании с антилейкотриеновым препаратом (синглон). Средняя длительность курса аутосеротерапии $9,1 \pm 1,4$ дней.

Результаты исследования

Показатели антител классов IgE и IgG к миксту клещей *D. pteronyssinus* и *D. farinae*, ИЛ-10 и ТФР- β_1 определяли у 51 ребенка (таблица 21).

Таблица 21 – Уровни антител к миксту клещей *D. pteronyssinus* и *D. farinae*, цитокинов ИЛ-10 и ТФР- β_1 до и после лечения в группе АС+БМЛ (n=51)

Показатели	до лечения	после лечения	p
IgE-антитела, МЕ/мл	19,835 \pm 9,660 19,223 [12,078; 25,435]	14,914 \pm 7,701 16,104 [8,919; 19,886]	0,000001
IgG-антитела, Е/мл	2,608 [1,923; 3,503]	2,492 [1,659; 4,023]	0,888
ИЛ-10, пг/мл	0 [0;0,687]	0 [0;0,543]	0,149
ТФР- β_1 , нг/мл	18,234 [11,302;28,112]	20,008 [14,577;32,002]	0,051

Примечание: p- критерий Вилкоксона.

После проведенного лечения статистически значимо различались уровни антител класса IgE (p=0,000001). Уровни антител класса IgG (p=0,888), а также ИЛ-10 (p=0,149) и ТФР- β_1 (p=0,051) статистически значимо не различались. При этом количественно антитела класса IgE к миксту клещей *D. pteronyssinus* и *D. farinae* снизились у 38 пациентов (74,51%, из них у 7 пациентов более чем в два раза), повысились у 13 детей (25,49%). Следует отметить, что из 13 детей, у которых наблюдалось повышение уровня IgE-антител, 5 пациентов получали в качестве базисного медикаментозного лечения только антилейкотриеновый препарат (синглон), остальные получали несистемный ГКС в лекарственной форме аэрозоль. Вероятно, это свидетельствует о необходимости в будущем дополнения компонентов базисного лечения иммуносупрессивными средствами.

Снижение антител класса IgG более, чем на 0,5 Е/мл наблюдалось у 11 детей (21,57%), повышение у 10 детей (19,61%) и у 30 (58,82%) пациентов изменений не было.

Показатель ИЛ-10 повышался у 6 детей (11,76%), снижался у 11 детей (21,57%) в диапазоне от 0,5 пг/мл и более. При этом его уровень >20 пг/мл наблюдался у 1 ребенка (40,429 пг/мл) при поступлении, после проведения лечения его значение снизилось до нормальных показателей (12,463 пг/мл). Так же как и в предыдущей группе с проведением аутосеротерапии отсутствие выраженных изменений уровня ИЛ-10 до и после проведенного лечения можно связать со стабилизацией иммунологических процессов, лежащих в основе аллергического воспаления, ранее.

Уровень ТФР- β_1 снизился после проведения аутосеротерапии у 20 детей (39,22%). У детей с базисным медикаментозным лечением только антилейкотриеновым препаратом (синглон) повышение уровня наблюдалось у 5 из 8 человек.

Для уточнения механизмов иммунного ответа был проведен корреляционный анализ исследуемых показателей (ранговая корреляция Спирмена). Как и ожидалось, сильные прямые связи до и после лечения были установлены между антителами одних классов: антитела класса IgE коррелировали с $r=0,83$, $p<0,0001$, антитела класса IgG также имели прямую сильную связь близкую к единице- $r=0,95$, $p<0,0001$.

Отмечалась корреляция общего IgE с антителами классов IgE ($r=0,39$, $p<0,01$) и IgG ($r=0,45$, $p<0,01$) до лечения. Кроме общего IgE антитела класса IgE к миксту клещей *D. pteronyssinus* и *D. farinae* коррелировали с антителами класса IgG до лечения ($r=0,45$, $p<0,001$) (рисунок 10).

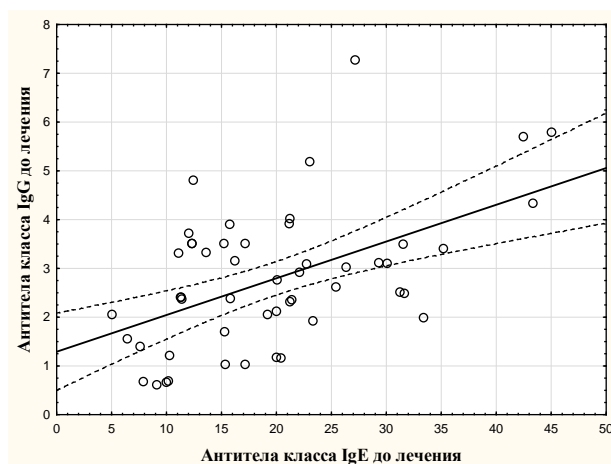


Рисунок 10 – Корреляция антител классов IgE и IgG к миксту клещей *D. pteronyssinus* и *D. farinae* до лечения в группе АС+БМЛ

После лечения корреляция этих показателей сохранялась ($r=0,39$, $p<0,01$) (рисунок 11).

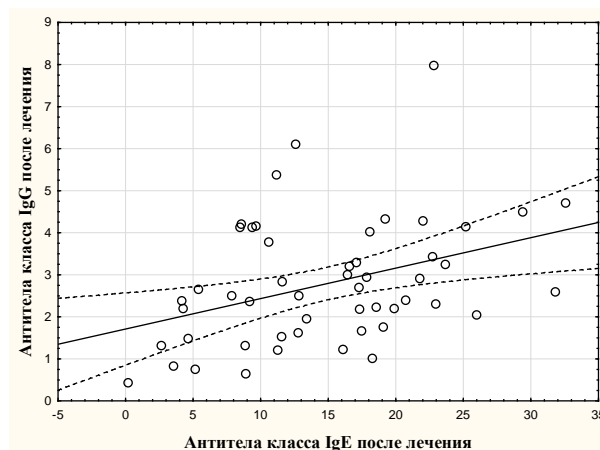


Рисунок 11 – Корреляция антител классов IgE и IgG к миксту клещей *D. pteronyssinus* и *D. farinae* после лечения в группе АС+БМЛ

Группа детей, получавших только базисное медикаментозное лечение

Клиническая характеристика группы

Группа включала 15 детей (5-14 лет) с атопической БА с сенсibilизацией к микроклещам домашней пыли (*D. pteronyssinus* и/или *D. farinae*), определенной посредством кожных тестов с аллергенами. Из них 12 мальчиков в возрасте 5-14 лет и 3 девочки в возрасте 7-10 лет.

В группу входило 14 детей с персистирующей БА легкой степени и 1 ребенок с персистирующей БА средней степени тяжести. Сопутствующий АР имели 5 детей, у 2 детей был лямблиоз. У 2-х пациентов был хронический тонзиллит, искривление перегородки носа – у 3-х. Патология сердечно-сосудистой системы встречалась у 1 ребенка.

Жалобами пациентов при поступлении были периодически возникающие одышка, свистящие хрипы в легких, кашель, чувство стеснения в груди в ночное и дневное время.

При клиническом осмотре общее состояние у детей было удовлетворительное, сознание ясное. Оценив психоэмоциональное развитие мы выявили у 53% лабильность настроения. Успеваемость в школе у детей, посещающих данное образовательное учреждение, была удовлетворительная.

Осмотр детей позволил выявить сухость кожи, при этом у 2-х детей мы наблюдали выраженную сухость в области локтевых и коленных сгибов. Так же у 4-х детей встречалась дисхромия кожного покрова (участки слабой и выраженной пигментации кожи). Также мы

отмечали бледность кожи и темные круги под глазами. Склеры были нормальной окраски, щитовидная железа при пальпации не увеличена. У 1-го ребенка 8 лет при пальпации лимфатических узлов была выявлена микрополиадения (подчелюстные, подмышечные, заднешейные лимфатические узлы), у остальных 14 детей пальпировались отдельные регионарные группы лимфатических узлов, при этом у них в анамнезе встречались отиты и ангины. Со стороны костно-мышечной системы патологий выявлено не было.

При оценке физического развития детей было отмечено, что у 14 из 15 детей масса тела соответствовала нижней границе возрастной нормы.

При обследовании дыхательной системы частота дыхания соответствовала возрастным нормам у большей части детей, у 4-х детей наблюдали тахипноэ на момент поступления. При перкуссии отмечалось укорочение перкуторного звука в межлопаточной области. Аускультативно выслушивалось жесткое дыхание, соотношение вдох/выдох было правильным.

Со стороны сердечно-сосудистой системы при перкуссии у 2 детей мы наблюдали умеренное расширение границ сердца влево. Частота сердечных сокращений, была согласно возрасту детей. У 1-го ребенка выслушивалась тахикардия. Патологических изменений артериального давления не было.

В ходе проведения обследования органов брюшной полости болезненности при поверхностной и глубокой пальпации у детей не отмечалось. Пальпаторно нижний край печени был доступен для осмотра у детей 5-7 лет, он был мягкий и эластичный, выступал на 0,5 см от края реберной дуги. Размеры печени по Курлову (у детей старше 5 лет) были в пределах возрастных норм. У 1-го ребенка пальпировалась селезенка. Стул был в норме.

При осмотре мочевыделительной системы патологии не выявлено у всех детей.

Половое развитие детей соответствовало их возрасту.

У 5 детей (33,3%) была установлена сенсibilизация к библиотечной и домашней пыли. При сборе анамнеза родители пациентов указали на бытовую (n=2), пыльцевую (n=1) и пищевую (n=1) аллергии, проявляющиеся высыпаниями на коже, заложенностью носа, встречался случай отека Квинке. Лекарственная аллергия при опросе пациентов и их родителей была выявлена у 2 детей (сыпь на цефтриаксон).

Сбор анамнеза выявил отягощенную наследственность у 6 детей (40,0%): у 5 детей близкие родственники были с БА, у 1-го ребенка – с АР.

При поступлении в общий анализе крови определялся лейкоцитоз у 6 детей, нейтропения в сочетании с лимфоцитозом – у 6 детей, нейтропения – у 1-го, нейтрофиллез также был у 1 ребенка, эозинофилия (до 15%) – у 6 детей, 2 ребенка были с незначительным тромбоцитозом, повышенная СОЭ встречалась у 4-х детей.

Общий IgE был определен у 11 детей и составлял от 50 до 1500 МЕ/мл, при этом лишь у 1 ребенка этот показатель был в пределах нормы (0-100 МЕ/мл) (таблица 22).

Таблица 22 – Уровень общего IgE (n=11)

Уровень общего IgE, МЕ/мл	Количество детей (%)
≤ 100	1 (9,1%)
101-500	7 (63,6%)
501-1000	2 (18,2%)
> 1000	1 (9,1%)

Мазок из носа на эозинофилы показал увеличение содержания эозинофилов ($>10\%$ эозинофилов от общего количества клеток) у 2 детей (до 12-13%).

Патологические изменения на ЭКГ были обнаружены у 12 детей (встречались умеренная тахикардия, миграция водителя ритма, неполная блокада правой ножки пучка Гисса).

При проведении спирографии у детей старше 5 лет нарушенную вентиляцию легких по обструктивному типу выявили у 6 пациентов, смешанный тип нарушения был у 1-го ребенка. Всем детям проводился мониторинг пикфлоуметрии.

В ходе проведения УЗИ органов брюшной полости выявили увеличение печени и селезенки у 1 ребенка. При УЗИ сердца обнаружили патологические изменения у 1 пациента (митральная регургитация 1 степени, дополнительная хорда левого желудочка).

Как и в предыдущей группе, дети пребывали в стационаре на фоне продолжающейся базисной терапии, назначенной ранее. Лечение пациентов в стационаре включало проведение базисного медикаментозного лечения БА: ингаляционные ГКС/ ГКС с β_2 -агонистом длительного действия (фликсотид, пульмикорт, будекорт, серетид) и/или антилейкотриеновый препарат (синглон). Средняя длительность лечения в стационаре $7,7 \pm 2,5$ дней.

Результаты исследования

Исследуемые иммунологические показатели в контрольной группе приведены ниже (таблица 23).

Таблица 23 – Уровни специфических антител к миксту клещей *D. pteronyssinus* и *D. farinae* и цитокинов до и после лечения в группе БМЛ (n=15)

Показатели	до лечения	после лечения	p ₁	p ₂
IgE-антитела, МЕ/мл	19,827±4,646 17,254-22,4	20,521±5,475 17,489-23,553	0,609	
IgG-антитела, Е/мл	3,352±1,029 2,782-3,922	4,745±1,436 3,95-5,541	0,0007	
ИЛ-10, пг/мл	0 [0;0,202]	0 [0;0,341]		0,237
ТФР-β ₁ , нг/мл	25,657 [22,132;26,881]	19,445 [18,105;22,211]		0,002

Примечание: p₁- t-критерий Стьюдента для зависимых выборок; p₂- критерий Вилкоксона.

Уровень IgE-антител статистически значимо не изменился (p=0,609). Его количественный показатель снизился у 4 пациентов (26,7%), тенденция к повышению наблюдалась у 10 детей (66,7%) и практически не изменился (± 0,5 МЕ/мл) у 1 (6,6%) ребенка.

Наблюдались статистически значимо более высокие уровни антител класса IgG к миксту клещей *D. pteronyssinus* и *D. farinae* после медикаментозного лечения (p=0,0007). Также отмечался статистически значимо более низкий уровень ТФР-β₁ после лечения в этой же группе (p=0,002).

Как и в предыдущих группах исследования малая вариабельность изменений показателя ИЛ-10 в контрольной группе детей и, как следствие, отсутствие статистически значимой разницы его уровня до и после курса базисной фармакотерапии вероятно имеет связь с предшествующей стабилизацией иммунологических процессов, участвующих в аллергическом воспалении.

Сравнение уровня антител и цитокинов сыворотки крови детей с бронхиальной астмой групп базисного медикаментозного лечения с проведением курса аутосеротерапии и без проведения аутосеротерапии

Результаты исследования

Было проведено сравнение групп детей, которым проводилась аутосеротерапия и медикаментозное базисное лечение, БА (n=51) и с теми, которым была проведена только фармакотерапия (n=15).

Результаты сравнения уровней антител до и после лечения в группах представлены ниже (таблица 24).

Таблица 24 – Сравнение уровней антител к миксту клещей *D. pteronyssinus* и *D. farinae* в группах АС+БМЛ (n=51) и БМЛ (n=15)

Показатели	АС+БМЛ	БМЛ	p ₁	p ₂
до лечения:				
IgE-антитела, МЕ/мл	19,835±9,660 19,223 [12,078;25,435]	19,827±4,646 19,102 [15,114;25,102]		0,624
IgG-антитела, Е/мл	2,786±1,412 2,389-3,183	3,352±1,029 2,782-3,922	0,155	
после лечения:				
IgE-антитела, МЕ/мл	14,914±7,701 12,748-17,079	20,521±5,475 17,489-23,553	0,011	
IgG-антитела, Е/мл	2,791±1,482 2,374-3,207	4,745±1,436 3,95-5,541	0,00003	

Примечание: p₁- t-критерий Стьюдента для независимых групп/ t-критерий Стьюдента с раздельными оценками дисперсий, p₂- критерий Манна-Уитни

В группе без проведения курса аутосеротерапии наблюдались статистически значимо более высокие уровни антител класса IgE (p=0,011) и класса IgG (p=0,00003) к миксту клещей *D. pteronyssinus* и *D. farinae* после проведенного лечения.

Также в группах было произведено сравнение уровней цитокинов до и после проведенного лечения (таблица 25). Статистически значимых различий в группах выявлено не было.

Таблица 25 – Сравнение уровней цитокинов в группах АС+БМЛ (n=51) и БМЛ (n=15)

Показатели	АС+БМЛ	БМЛ	p ₂
до лечения:			
ИЛ-10, пг/мл	0 [0;0,687]	0 [0;0,341]	0,561
ТФР-β ₁ , нг/мл	18,234 [11,302;28,112]	25,657 [22,132;26,881]	0,05
после лечения:			
ИЛ-10, пг/мл	0 [0;0,687]	0 [0;0,341]	0,783
ТФР-β ₁ , нг/мл	20,008 [14,577;32,002]	19,445 [18,105;22,211]	0,713

Примечание: p- критерий Манна-Уитни

ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ И ЭКОНОМИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕТОДА АУТОСЕРОТЕРАПИИ

Оценка контроля течения астмы

Контроль течения (в баллах) астмы по данным опросника Asthma Control Test (АСТ – Asthma Control Test, ©2006 The GlaxoSmithKline Group of Companies All Rights Reserved) исходно, через 3 и 6 месяцев. Для детей старше 12 лет пользовались стандартным тестом, который включал 5 вопросов, для детей до 12 лет использовался тест из 7 вопросов.

Группа детей, получавших только курс аутосеротерапии при иммунореабилитации (АС)

В группе детей, получавших только курс внутрикожной аутосеротерапии, мы наблюдали достоверные отличия по результатам АСТ-теста до и после проведенного лечения (таблица 26).

Таблица 26 – Сравнение результатов тестирования до лечения и через 3 и 6 месяцев после лечения в группе АС (n=44), Ме, [25;75]

Возрастная группа детей	Суммарное количество баллов по тесту АСТ		
	До лечения	3 месяца	6 месяцев
до 12 лет (n=27)	25,0 [24,0;25,0]	25,0 [25,0;25,0]	25,0 [*] [25,0;26,0]

12 лет и старше (n=17)	23,0 [23,0;24,0]	24,0 [23,0;24,0]	24,0 ^{**} [23,0;24,0]
---------------------------	---------------------	------------------	-----------------------------------

Примечание: критерий Вилкоксона *- $p < 0,01$, ** - $p < 0,01$

У детей до 12 лет до лечения средний балл составил $24,4 \pm 1,3$, что указывает на то, что астма контролируется, однако возможно улучшить контроль. Через 3 месяца наблюдался рост этого показателя, а через 6 месяцев средний балл составил $25,4 \pm 0,8$, что доказывает то, что контроль над заболеванием удалось улучшить ($p < 0,01$).

У детей 12 лет и старше до лечения средний балл составил $23,2 \pm 0,8$, что указывает на хороший контроль астмы, но так же, как и у детей до 12 лет, полный контроль не достигнут. Через 3 месяца мы наблюдали рост этого показателя, а через 6 месяцев средний балл составил $23,9 \pm 0,7$, что свидетельствует о том, что заболевание полностью контролируется ($p < 0,01$).

Группа детей, получавших аутосеротерапию на фоне базисного медикаментозного лечения (АС+БМЛ).

Нами выявлены достоверные отличия по результатам АСТ-теста до и после проведенного лечения в группе детей, получавших курс аутосеротерапии на фоне базисного медикаментозного лечения, (таблица 27).

Таблица 27 – Сравнение результатов тестирования до лечения и через 3 и 6 месяцев после лечения в группе АС+БМЛ (n=51), Ме, [25;75]

Возрастная группа детей	Суммарное количество баллов по тесту АСТ		
	До лечения	3 месяца	6 месяцев
до 12 лет (n=34)	21,0 [21,0;23,0]	22,0 [21,0;23,0]	23,0 [*] [23,0;24,0]
12 лет и старше (n=17)	22,0 [20,0;23,0]	22,0 [20,0;23,0]	24,0 ^{**} [24,0;24,0]

Примечание: критерий Вилкоксона *- $p < 0,001$, ** - $p < 0,001$

У детей до 12 лет до лечения средний балл составил $21,7 \pm 1,2$, что указывает на то, что астма контролируется, но необходимо улучшить контроль. Через 3 месяца после лечения мы отмечали рост этого показателя, а через 6 месяцев средний балл составил $23,4 \pm 0,7$, т.е. контроль над заболеванием улучшился ($p < 0,001$).

У детей 12 лет и старше до лечения астма хорошо контролировалась (средний балл был $21,5 \pm 1,3$), однако полный контроль не достигнут. Через 3 месяца после лечения наблюдался рост этого показателя, а через 6 месяцев средний балл составил $24,2 \pm 0,4$, что свидетельствует о том, что заболевание полностью контролируется ($p < 0,001$).

Детально рассмотрев результаты теста у детей до 12 лет, следует отметить вопрос №5 (Как часто за последние 4 недели ваш ребенок испытывал какие-либо симптомы астмы в дневное время?) и вопрос №7 (Как часто за последние 4 недели ваш ребенок просыпался по ночам из-за астмы?). В группе наблюдалось улучшение показателя по данным вопросам только через 6 месяцев ($p<0,01$, $p<0,001$).

У детей 12 лет и старше выявили улучшение баллов по 2 (Как часто за последние 4 недели вы отмечали у себя затрудненное дыхание?) ($p<0,01$) и 4 (Как часто за последние 4 недели вы использовали быстродействующий ингалятор (например, сальбутамол, вентолин, беротек) или небулайзер (аэрозольный аппарат) с лекарством (например, беродуал, вентолин, беротек)) вопросам ($p<0,05$).

Группа детей, получавших только базисное медикаментозное лечение (БМЛ).

Результаты тестирования в группе через 3 и 6 месяцев после проведенного лечения в стационаре представлены в таблице 28.

Таблица 28 – Сравнение результатов тестирования до лечения и через 3 и 6 месяцев после лечения в группе БМЛ ($n=15$)

Возрастная группа детей	Суммарное количество баллов по тесту АСТ		
	До лечения	3 месяца	6 месяцев
до 12 лет ($n=13$) Me, [25;75]	20,0 [20,0;21,0]	21,0 [20,0;22,0]	21,0 [20,0;22,0]
12 лет и старше ($n=2$), $M\pm SD$, ДИ	$21,0\pm 1,4$ 8,3-33,7	$21,5\pm 0,7$ 15,1-27,8	$22,5\pm 0,7$ 16,1-28,8

Примечание: критерий Вилкоксона и t-критерий Стьюдента для зависимых выборок $p>0,05$

Как видно из таблицы 28, в группе детей без проведения аутосеротерапии средний балл теста увеличился, однако достоверных различий по результатам теста до и после проведенного лечения выявлено не было ($p>0,05$).

Оценка качества жизни

Для оценки качества жизни (КЖ) детей использовали русскую версию общего опросника PedsQL (Pediatric Quality of Life Inventory – PedsQL™4.0, ©1998 JW Varni, Ph.D.) для детей (5-7 лет, 8-12 лет, 13-18 лет) и их родителей с оценкой последнего месяца жизни.

Группа детей, получавших курс аутосеротерапии (АС).

Мы получили достоверные отличия по результатам опросника PedsQL до и после проведенного лечения в группе детей с назначением аутосеротерапии (таблица 29).

Таблица 29 – Сравнение результатов тестирования до лечения и через 1 год после лечения в группе АС (n=44), Me, [25;75]

Возрастная группа детей	Суммарное количество баллов по опроснику PedsQL			
	Дети		Родители	
	До лечения	1 год	До лечения	1 год
5-7 лет (n=7)	1650,0 [1600,0; 1650,0]	1700,0 * [1650,0;1700,0]	1600,0 [1600,0; 1650,0]	1675,0 * [1650,0; 1700,0]
8-12 лет (n=25)	1650,0 [1600,0; 1650,0]	1700,0 ** [1700,0;1700,0]	1650,0 * [1650,0; 1650,0]	1700,0 ** [1700,0; 1700,0]
13-18 лет (n=12)	1625,0 [1600,0; 1650,0]	1700,0 *** [1700,0;1725,0]	1650,0 [1600,0; 1650,0]	1700,0 *** [1700,0; 1725,0]

Примечание: критерий Вилкоксона *- $p < 0,05$, ** - $p < 0,001$, *** - $p < 0,01$

При опросе детей всех возрастных групп и их родителей выявлено статистическое повышение суммарного балла через 1 год после проведенного лечения.

Группа детей, получавших аутосеротерапию на фоне базисного медикаментозного лечения (АС+БМЛ).

В группе детей, получавших курс аутосеротерапии на фоне базисного медикаментозного лечения, мы также получили достоверные отличия по результатам теста PedsQL до и после проведенного лечения (таблица 30).

Таблица 30 - Сравнение результатов тестирования до лечения и через 1 год после лечения в группе АС+БМЛ (n=51), Me, [25;75]

Возрастная группа детей	Суммарное количество баллов по опроснику PedsQL			
	Дети		Родители	
	До лечения	1 год	До лечения	1 год
5-7 лет (n=9)	1550,0 [1550,0;	1650,0 * [1650,0;1650,0]	1550,0 [1550,0;	1650,0 ** [1650,0;1650,0]

	1600,0]		1600,0]	
8-12 лет (n=27)	1600,0 [1550,0; 1650,0]	1700,0 ** [1625,0;1700,0]	1650,0 [1600,0; 1650,0]	1700,0 ** [1650,0;1700,0]
13-18 лет (n=15)	1600,0 [1550,0; 1650,0]	1650,0 ** [1625,0;1700,0]	1600,0 [1600,0; 1650,0]	1650,0 ** [1650,0;1700,0]

Примечание: критерий Вилкоксона *- $p < 0,01$, **- $p < 0,001$

Во всех возрастных группах детей при тестировании выявлено статистически значимое повышение суммарного балла через 1 год после проведенного лечения.

Группа детей, получавших только базисное медикаментозное лечение (БМЛ).

В группе детей, получавших базисное лечение без проведения аутосеротерапии, мы получили достоверные отличия по результатам теста после проведенного лечения (таблица 31).

Таблица 31 – Сравнение результатов тестирования до лечения и через 1 год после лечения в группе БМЛ (n=15), Me, [25;75], M±SD, ДИ

Возрастная группа детей	Суммарное количество баллов по опроснику PedsQL			
	Дети		Родители	
	До лечения	1 год	До лечения	1 год
5-7 лет (n=6)	1500,0 [1500,0; 1550,0]	1575,0 * [1550,0; 1600,0]	1525,0 [1500,0; 1550,0]	1575,0 * [1575,0; 1575,0]
8-12 лет (n=7)	1528,6±22,5 1507,8- 1549,4	1589,3±42,9 ** 1549,5-1629,0	1550,0 [1525,0; 1550,0]	1600,0 * [1550,0; 1650,0]
13-18 лет (n=2)	1562,0±17,7	1587,5±17,7	1537,5±53,0	1550,0±35,3

Примечание: критерий Вилкоксона и t-критерий Стьюдента для зависимых выборок * - $p < 0,05$, t-критерий Стьюдента для зависимых выборок ** - $p < 0,001$

Так же как и при лечении детей с применением аутосеротерапии при опросе детей и их родителей мы обнаружили статистически значимое увеличение суммарного балла через 1 год после проведенного лечения в стационаре ($p < 0,05$, $p < 0,001$). Однако следует заметить, что

более выраженное изменение баллов опросника отмечалось при применении аутосеротерапии в сочетании с базисным лечением.

Расчет экономической эффективности

Экономическая эффективность была рассчитана в условных единицах (доллар США) по данным Национального банка РБ на конец 2013 г. (курс белорусского рубля по отношению к доллару США – 9390 бел. руб.) (таблица 32).

Таблица 32 – Базовые данные для расчета экономической эффективности

Показатель	Количественная характеристика показателя в расчете на 1 пациента
Средняя стоимость 1 койко-дня пребывания пациента в аллергологическом отделении по медикаментам	5,04 у.е.
Среднее число койко-дней пребывания в стационаре в расчете на лечение одного случая БА	9,9
Средний размер ВВП на душу населения в день *	20 у.е.
Средний размер пособия по уходу за ребенком за один день **	20,4 у.е.
Средняя стоимость курса аутосеротерапии по медикаментам	2,76 у.е.
Фактическая стоимость пролеченного пациента в аллергологическом отделении	279,18 у.е.

Примечание: * – данные Министерства статистики и анализа Республики Беларусь за 2013 г., ** – данные Фонда социальной защиты населения за 2013 г.

Медицинский эффект определяли по улучшению качества жизни детей с аллергической бронхиальной астмой с помощью русской версии общего опросника PedsQL (Pediatric Quality of Life Inventory – PedsQL™ 4.0, ©1998 JW Varni, Ph.D.) (таблица 33).

Таблица 33 – Оценка эффективности лечения по качеству жизни пациентов

Группа детей	Общий балл по опроснику		Разность (по баллам)
	До лечения	Через 1 год	

		после лечения	опросника)
группа АС+БМЛ	1596,2	1666,6	70,4
группа БМЛ	1538,5	1586,7	48,2

Размер ущерба (У) в связи с заболеваемостью детей с аллергической бронхиальной астмой определяли по формуле:

$$У = НС + П + Л,$$

где НС – потери ВВП вследствие ВУТ (временной утраты трудоспособности родителя);

П – выплаты пособий по ВУТ за счет средств Фонда социальной защиты населения;

Л – затраты на диагностику и лечение.

Размер ущерба при лечении 1 ребенка в аллергологическом отделении УЗ «ВОДКЦ» составлял:

а) при нахождении родителя на больничном листе по уходу за больным ребенком:

$$У = (20 * 9,9) + (20,4 * 9,9) + 279,18 = 679,14 \text{ у.е.}$$

б) при прохождении ребенком стационарного лечения без родителей:

$$У = 279,18 \text{ у.е.}$$

Предлагаемый нами метод лечения (аутосеротерапия) имеет большую клиническую эффективность, так как не только уменьшает клинические симптомы бронхиальной астмы, но и позволяет достичь полной лекарственной ремиссии у 27,5% пациентов через 6 месяцев после лечения в стационаре. У данных детей нет необходимости как в фармакотерапии, так и в госпитализации. За 2013 год в аллергологическом отделении УЗ «ВОДКЦ» было пролечено 569 детей с бронхиальной астмой, следовательно, 156 детей с БА не будут нуждаться в госпитализации в течение года.

Годовой экономический эффект по Витебской области получаемый при комплексном лечении детей с БА с применением метода аутосеротерапии составил:

$$Э = У * С,$$

где У – размер ущерба при лечении 1 пациента в аллергологическом отделении;

С – количество пациентов, не нуждающихся в госпитализации.

а) при нахождении родителя на больничном листе по уходу за больным ребенком:

$$Э = 679,14 * 156 = 105945,84 \text{ у.е.}$$

б) при прохождении ребенком стационарного лечения без родителей:

$$Э = 279,18 * 156 = 43552,08 \text{ у.е.}$$

Коэффициент эффективности затрат (Кэф) рассчитывается по формуле:

$$Кэф = МЭ / З,$$

где МЭ – медицинский эффект;

З – затраты на разработку, внедрение, лечение 1 случая бронхиальной астмы в стационаре.

Коэффициент эффективности затрат в группе детей, получавших аутосеротерапию на фоне базисного медикаментозного лечения (АС+БМЛ):

$$Кэф = 70,4 / (9,9 * 5,04 + 2,76) = 1,34$$

Коэффициент эффективности затрат в группе детей, получавших только базисное медикаментозное лечение (БМЛ):

$$Кэф = 48,2 / (9,9 * 5,04) = 0,97$$

Таким образом, согласно проведенным расчетам, применение метода аутосеротерапии обосновано не только клинически, но и действительно экономически. Аутосеротерапия может назначаться как в аллергологических отделениях стационаров, так и в аллергологических кабинетах на амбулаторном этапе лечения, что так же позволяет снизить экономические затраты на лечение детей с БА.

Потребность в фармакотерапии после включения аутосеротерапии в план медицинской реабилитации детей с бронхиальной астмой

В группах был проведен анализ количества потребляемых ЛС, которые пациенты принимали при выписке из стационара и через 6 месяцев наблюдения.

Группа детей, получавших курс аутосеротерапии для иммунореабилитации (АС).

После проведения внутрикожной аутосеротерапии, в зависимости от степени выраженности клинических проявлений БА, число потребляемых ЛС на 1 пациента колебалось от 0 до 2 и составило в среднем $1,0 \pm 0,7$. При назначении 2-х ЛС использовали комбинации препаратов: фликсотид+синглон ($n=3$), фликсотид+кетотифен ($n=2$), серетид+синглон ($n=2$), синглон+кетотифен ($n=4$). В случае использования 1-го ЛС применяли ингаляционный ГКС (фликсотид), антилейкотриеновый препарат синглон или мембраностабилизирующий кетотифен. Через 6 месяцев мониторинга каждого пациента в группе в среднем приходилось $0,2 \pm 0,4$ ЛС (критерий Вилкоксона $p=0,000001$) (рисунки 12а, 12б).

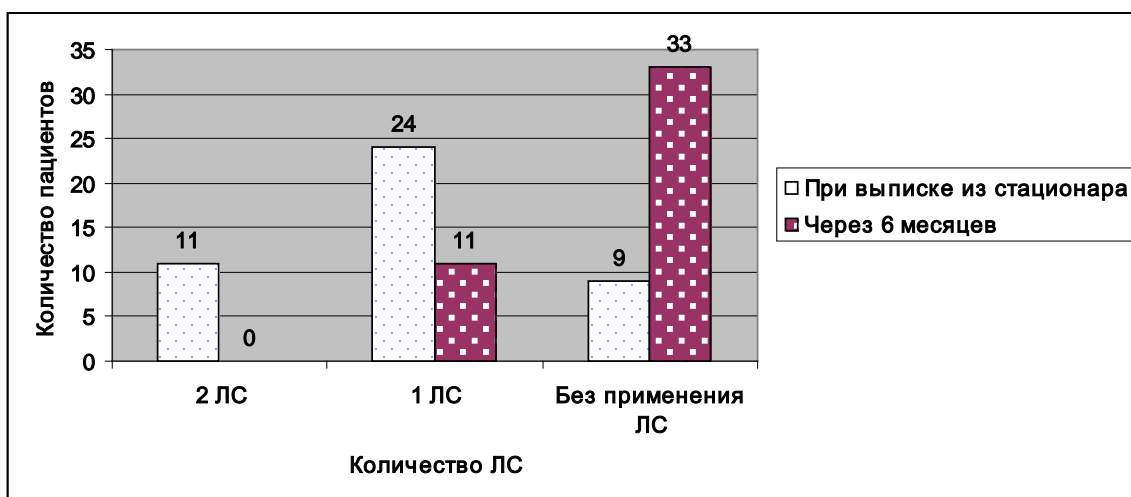


Рисунок 12а – Количество ЛС, используемых детьми в группе АС (n=44)

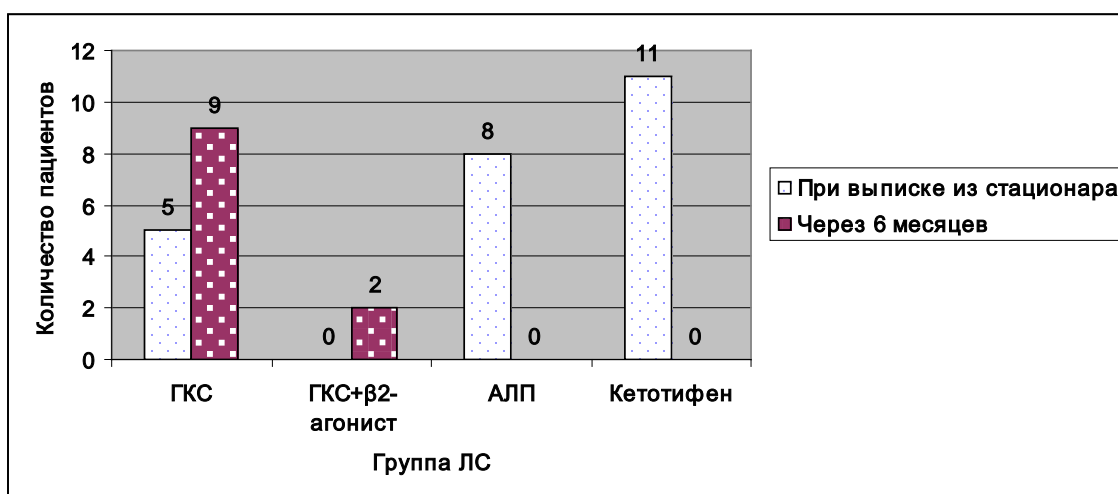


Рисунок 12б – Группа ЛС при применении 1-го ЛС, используемая детьми в группе АС (n=44)

Следует отметить, что через 6 месяцев наблюдения детей, требующих применение 2 групп ЛС, не было (снижение на 25,0%). Группа детей с использованием 1 препарата для лечения БА снизилась на 29,5%. При этом назначение ГКС в качестве единственного лекарственного средства увеличилось на 9,1%, за счет снижения количества детей в группе с назначением 2-х групп ЛС. У 3 из 8 детей, которые принимали только ГКС или в сочетании с антилейкотриеновым препаратом суточная доза ГКС снизилась (средняя суточная доза – 150 мкг снизилась до 66,67 мкг), у 1 из 8 детей фармакотерапия вообще не потребовалась. У 2-х детей, которые принимали фликсотид и кетотифен, суточная доза ГКС снизилась (средняя суточная доза – 175 мкг снизилась до 125 мкг). Также после 6 месяцев наблюдения 33 ребенка в назначении ЛС не нуждались.

Группа детей, получавших аутосеротерапию в сочетании с базисным медикаментозным лечением (АС+БМЛ).

При выписке из стационара, в зависимости от степени выраженности клинических проявлений БА, число потребляемых ЛС на 1 пациента было от 1-2 и составило в среднем $1,3 \pm 0,5$. Используемые комбинации препаратов при назначении 2-х ЛС были: фликсотид+синглон ($n=16$), серетид+синглон ($n=1$). В качестве 1-го ЛС использовали: ингаляционный ГКС (фликсотид) или антилейкотриеновый препарат (синглон). После 6 месяцев наблюдения на каждого пациента в среднем приходилось $0,7 \pm 0,4$ ЛС (критерий Вилкоксона $p=0,000001$) (рисунки 13а, 13б).

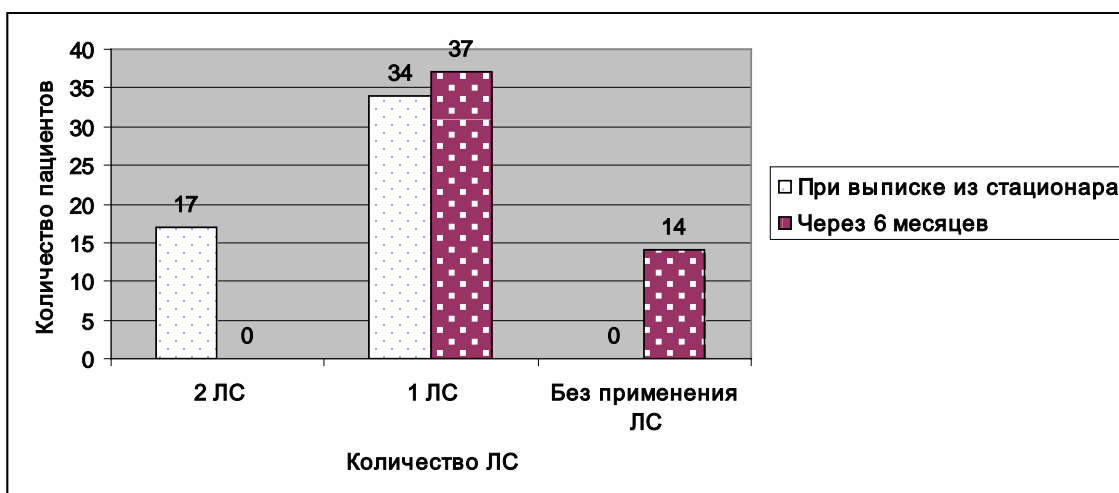


Рисунок 13а – Количество ЛС, используемых детьми в группе АС+БМЛ ($n=51$)

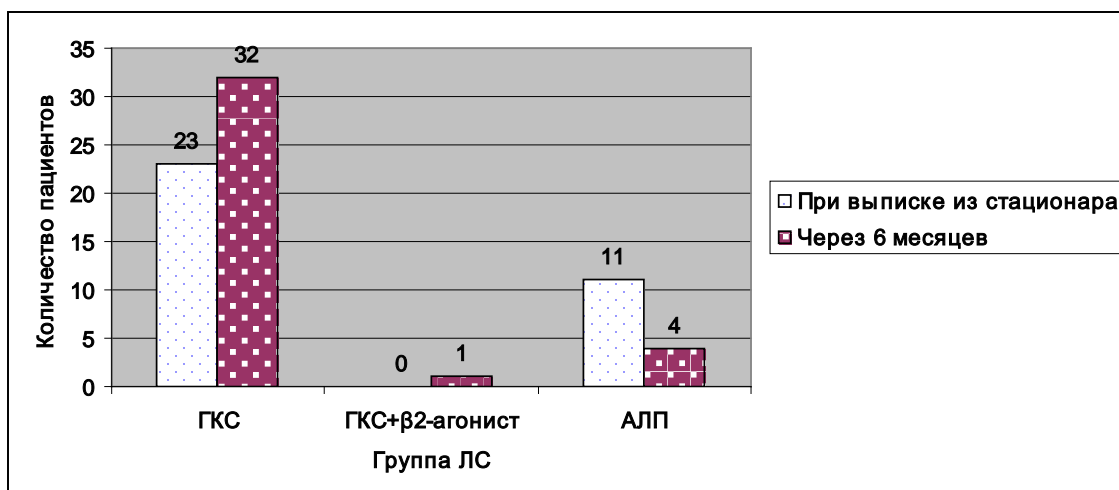


Рисунок 13б – Группа ЛС при применении 1-го ЛС, используемая детьми в группе АС+БМЛ ($n=51$)

Через 6 месяцев наблюдения, детей, требующих применение 2 групп ЛС, не было (уменьшение количества детей по сравнению с начальной группой на 33,3%). Количество детей с использованием 1 ЛС для лечения БА увеличилось на 5,8%. При этом назначение ГКС в качестве единственного препарата увеличилось на 19,6%, за счет снижения группы с назначением 2-х групп ЛС. У 14 из 39 пациентов, которые принимали ГКС в качестве монотерапии или совместно с антилейкотриеновым синглом суточная доза препарата снизилась (средняя суточная доза – 189,29 мкг снизилась до 121,43 мкг), двум пациентам из 39 фармакотерапия не потребовалась. 14 детей после 6 месяцев наблюдения в назначении ЛС не нуждались (увеличение на 27,5%).

Группа детей, получавших только базисное медикаментозное лечение (БМЛ).

После проведенного лечения в стационаре число потребляемых ЛС на 1 пациента колебалось от 1 до 2 препаратов и составило в среднем $1,1 \pm 0,3$. Используемые комбинации лекарств при назначении 2-х ЛС были: будекорт+синглон ($n=1$) или серетид+синглон ($n=1$). В качестве единственного ЛС использовали: ингаляционный ГКС (фликсотид) или антилейкотриеновый препарат (синглон). Через 6 месяцев наблюдения на каждого пациента в среднем приходилось $1,0 \pm 0,0$ ЛС (критерий Вилкоксона $p=0,18$) (рисунки 14а, 14б).

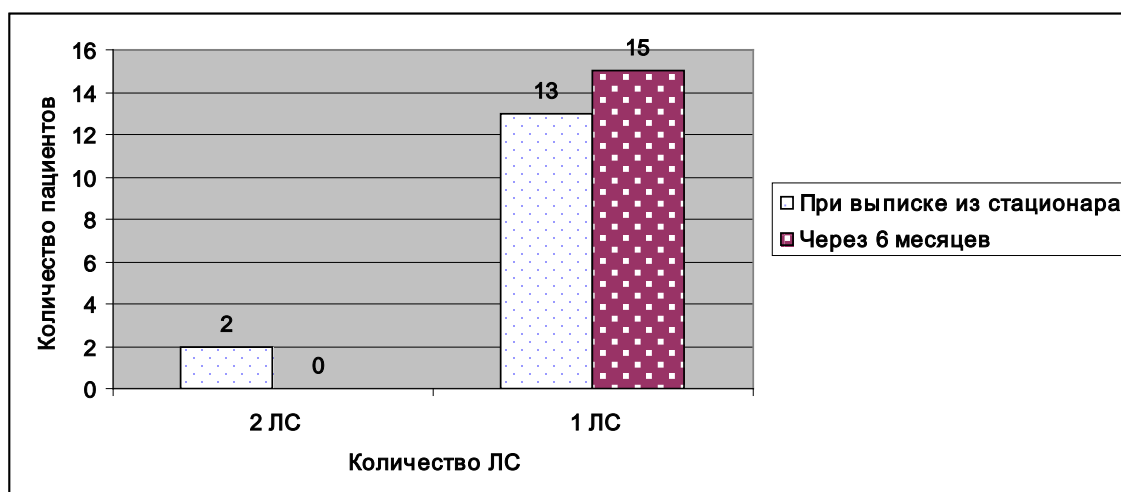


Рисунок 14а – Количество ЛС, используемых детьми в группе БМЛ ($n=15$)

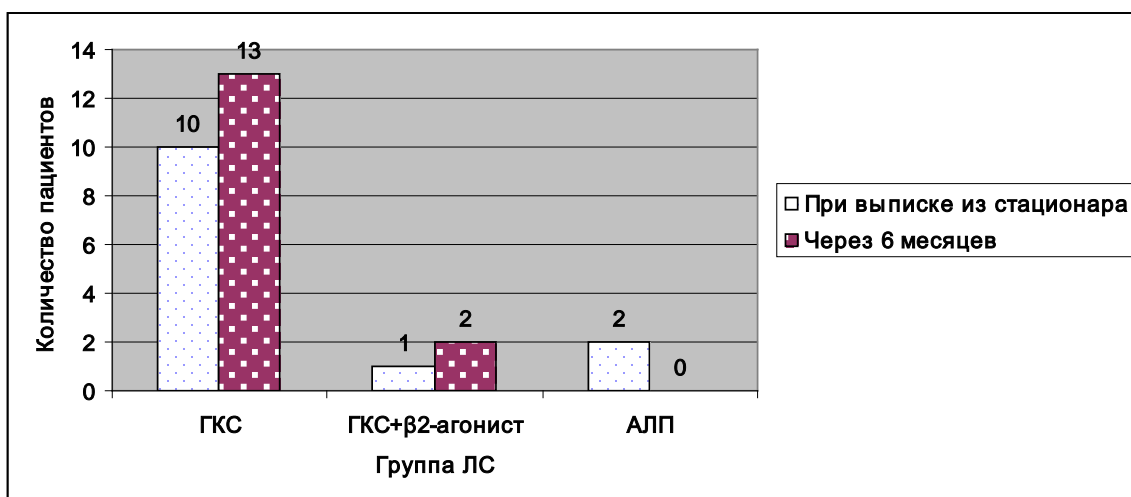


Рисунок 146 – Группа ЛС при применении 1-го ЛС, используемая детьми в группе БМЛ (n=15)

Детей, нуждающихся в применении 2 групп ЛС через 6 месяцев наблюдения, не было (снижение на 13,3%). Группа пациентов с использованием 1 препарата для лечения БА увеличилась на 13,3%. При этом назначение ГКС в качестве единственного препарата увеличилось на 20,0% за счет снижения количества пациентов с применением 2 ЛС. У 1 ребенка, который принимал ГКС в качестве монотерапии суточная доза препарата снизилась (средняя суточная доза – 250 мкг снизилась до 125 мкг).

ОСНОВНЫЕ НАУЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ ПО ЭФФЕКТИВНОСТИ АУТОСЕРОТЕРАПИИ

1. Внутрикожная аутосеротерапия улучшает контроль над астмой, как при монотерапии ($p < 0,01$), так и в сочетании с базисной фармакотерапией ($p < 0,001$) в катамнезе 6 месяцев после лечения во всех возрастных группах, при этом в случае назначения аутосеротерапии в сочетании с медикаментозным лечением четко наблюдается уменьшение симптоматики в дневное и ночное время у детей до 12 лет ($p < 0,01$, $p < 0,001$), нормализация дыхательной функции и снижение потребности в быстродействующих ингаляторах у детей 12 лет и старше ($p < 0,01$, $p < 0,05$) по данным АСТ-теста.

2. Отмечается улучшение качества жизни у детей, получавших курс моноаутосеротерапии ($p < 0,05$, $p < 0,001$, $p < 0,01$), аутосеротерапию в сочетании с базисным медикаментозным лечением ($p < 0,01$, $p < 0,001$) и только базисное лечение ($p < 0,05$, $p < 0,001$) через 1 год после лечения по

данным опросника PedsQL, с более выраженным эффектом при комплексном лечении с применением аутосеротерапии по сравнению с группой без применения аутосеротерапии.

3. Метод внутрикожной аутосеротерапии может применяться для противорецидивной профилактики атопической БА в периоде ремиссии. После проведения курса аутосеротерапии достоверно снижается уровень IgE-антител ($p=0,0000001$) и IgG-антител (по критерию Вилкоксона с $p=0,039$) к причинно-значимым аллергенам *D. pteronyssinus* и *D. farinae*, при этом выявляется прямая корреляция между антителами этих классов как до ($r=0,62$, $p<0,001$), так и после курса аутосеротерапии ($r=0,48$, $p<0,01$), что говорит о взаимосвязи механизмов антителообразования разных классов при БА у детей.

4. После лечения в группе с проведением курса аутосеротерапии с базисным медикаментозным лечением выявляются более низкие уровни IgE-антител ($p=0,011$) и IgG-антител ($p=0,00003$) к причинно-значимым аллергенам, в отличие от группы без проведения курса аутосеротерапии, что отражает установленное снижение уровня антител класса IgE ($p=0,000001$) при включении аутосеротерапии в комплексное лечение БА у детей и увеличение уровня антител класса IgG ($p=0,0007$) при монофармакотерапии.

5. При проведении курса внутрикожной аутосеротерапии достоверно снижается уровень ТФР- β_1 ($p=0,0057$), показатель которого в группе детей с атопической БА и сопутствующим аллергическим ринитом сохраняется достоверно выше после аутосеротерапии ($p=0,005$), чем в группе без сопутствующего АР, что говорит о более сильном супрессорном и иммунорегуляторном эффекте этого метода при сочетанных формах аллергопатологии.

6. В группах детей, получавших аутосеротерапию ($p=0,000001$) и аутосеротерапию в сочетании с базисным медикаментозным лечением ($p=0,000001$), в отличие от группы детей с применением только базисной фармакотерапии, через 6 месяцев снижалась потребность в фармакотерапии.

7. Метод внутрикожной аутосеротерапии в комплексном лечении детей с БА клинически и экономически эффективен, поэтому закономерно может быть отнесен к методам медицинской реабилитации детей с БА и может использоваться как на амбулаторном, так и на стационарном этапе лечения пациентов (группа АС + БМЛ – Кэф = 1,34, группа БМЛ – Кэф = 0,97).

Таким образом, аутосеротерапия, как метод медицинской реабилитации детей с аллергопатологией может использоваться при атопической форме БА, других аллергических заболеваниях у детей и взрослых с целью снижения специфической иммунореактивности на любом этапе развития заболевания. При этом отмечаются

положительные клинические эффекты, экономическая значимость и, что самое главное, действенное оздоровление детской популяции населения нашей страны. Для полноты диагностики и лечения детей с БА в приложениях приведены полные данные консенсусов и протоколов лечения детей с БА и другими аллергическими заболеваниями.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

Список использованных источников до 2000 года

1. Адо, А. Д. О роли медленно реагирующей субстанции в механизме анафилактического бронхоспазма / А. Д. Адо, Л. М. Ишимова // Вести. АМН СССР. – 1964. – № 10. – С. 16–19.
2. Адо, А. Д. Бронхиальная астма. Частная аллергология / А. Д. Адо. – М., 1976. – С. 57–209.
3. Адо, А. Д. Общая аллергология / А. Д. Адо. – М., 1978. – 520 с.
4. Алексеева, Т. А. Иммунологическая оценка эффективности специфической гипосенсибилизации больных бронхиальной астмой / Т. А. Алексеева, М. М. Праля // Иммунология. – 1980. – № 2. – С. 85–88.
5. Аллергические заболевания у детей / М. Я. Студеникина [и др.] ; под ред. М. Я. Студеникина, Т. С. Соколовой. – М., Медицина, 1971. – 432 с.
6. Алпатов, Е. Я. Рентгенологические исследования вентиляционной функции у детей с бронхолегочными заболеваниями / Е. Я. Алпатов, Б. А. Марков // Педиатрия. – 1982. – № 1. – С. 12–14.
7. Астафьева, Н. Г. Эффективность специфической и неспецифической гипосенсибилизации больных аллергическими заболеваниями по опыту работы Саратовского аллергологического центра / Н. Г. Астафьева // Тр. Саратовского мед. ин-та. – 1974. – Т. 89. – С. 354–358.
8. Баканов, М. П. Взаимосвязь изменения циклазной системы и содержания некоторых гормонов при бронхиальной астме у детей / М. П. Баканов, Ю. А. Юрков, Ю. В. Захидов // Педиатрия. – 1979. – № 11. – С. 18–21.
9. Баканов, М. П. Система циклических нуклеотидов и содержание некоторых гормонов при аллергодерматозах у детей / М. П. Баканов, Ю. В. Захидов // Вопр. охр. мат. и дет. – 1980. – № 7. – С. 36–41.
10. Балаболкин, И. И. Болезни органов дыхания у детей / И. И. Балаболкин. – М., 1987. – С. 381–401.
11. Балаболкин, И. И. Бронхиальная астма у детей / И. И. Балаболкин. – М., 1985. – 120 с.
12. Балаболкин, И. И. Механизмы развития бронхиальной астмы у детей / И. И. Балаболкин // Педиатрия. – 1979. – № 11. – С. 13–18.
13. Бережная, Н. М. Функциональная активность иммунокомпетентных клеток, специфическая сенсibilизация и синтез

иммуноглобулинов различных классов при инфекционной аллергии / Н. М. Бережная, В. А. Бейко, Т. А. Евсеева // Физиол. журн. – 1978. – Т. 22, № 5. – С. 666–670.

14. Бондарев, В. Н. Некоторые данные о частоте аллергических проявлений в течение вакцинального процесса у детей здоровых и с измененной реактивностью организма / В. Н. Бондарев, Е. А. Лакоткина, Н. А. Горват // Педиатрия. – 1971. – № 6. – С. 15–17.

15. Бородин, Ю. П. Аллергические заболевания у детей / Ю. П. Бородин, Р. И. Рылеева, М. А. Белешадзе – М., 1971. – 284 с.

16. Бородин, Ю. П. Побочное действие лекарственных средств / Ю. П. Бородин. – М., 1982. – С. 25–26.

17. Ботвиньева, В. В. Иммунология и иммунопатологические состояния у детей / В. В. Ботвиньева. – М., 1983. – 141 с.

18. Ботвиньева, В. В. Т- и В-системы иммунитета при острых респираторных и аллергических заболеваниях органов дыхания у детей / В. В. Ботвиньева, Н. Ф. Баранова, Л. А. Стерлигов // Вести. АМН СССР. – 1978. – № 7. – С. 24–29.

19. Брагина, Л. Я. Актуальные вопросы педиатрии / Л. Я. Брагина. – Фрунзе. 1980. – С. 190–191.

20. Булатов, П. К. Бронхиальная астма / П. К. Булатов, Г. Б. Федосеев. – Л. : Медицина, 1975. – 368 с.

21. Вайнбаум, С. Я. Медицинские аспекты и пути оптимизации физического воспитания детей / С. Я. Вайнбаум, В. П. Шмелев. – Харьков, 1979. – 46 с.

22. Вельтищев, Ю. Е. О роли структурно-функциональных изменений биологических мембран в патогенезе атопической аллергии у детей / Ю. Е. Вельтищев, О. Б. Святкина // Вопр. охр. мат. и дет. – 1983. – Т. 28, № 9. – С. 3–10.

23. Вербов, А. Ф. Основы лечебного массажа / А. Ф. Вербов. – М. : Медицина, 1966. – 303 с.

24. Ветров, В. П. Изоферменты лактатдегидрогеназы в сыворотке крови у детей с кожными аллергическими проявлениями / В. П. Ветров. – Педиатрия. – 1966. – № 6. – С. 48.

25. Винграс, А. Актуальные вопросы педиатрии / А. Винграс, Б. Янкевичюте, В. Бачюлис. – Таллин, 1980. – С. 37–38.

26. Волокитина, Т. В. О чувствительности рецепторов бронхиального дерева к медиаторам анафилаксии у детей с бронхиальной астмой / Т. В. Волокитина, А. Д. Зисельсон // Вопр. охр. мат. и дет. – 1983. – Т. 28, № 2. – С. 71–72.

27. Воронцов, И. М. Клинико-иммунологические параллели при заболеваниях, связанных с пищевой сенсibilизацией у детей / И. М. Воронцов, О. А. Маталыгина // Педиатрия. – 1981. – № 4. – С. 48–51.

28. Вострякова, З. И. Некоторые материалы по эпидемиологии бронхиальной астмы у детей г. Иркутска / З. И. Вострякова // Науч. тр. Иркутск, мед. института. – 1973. – № 119. – С. 13–14.
29. Горячкина, Л. А. Побочное действие лекарств / Л. А. Горячкина, В. Ф. Куря, А. И. Прощалыкина. – М., 1982. – С. 29.
30. Дальжанов, М. Д. Изучение распространенности аллергических заболеваний среди детей г. Нукуса / М. Д. Дальжанов // Педиатрия. – 1978. – № 12. – С. 34–35.
31. Джураев, М. Н. Актуальные проблемы аллергологии и иммунологии / М. Н. Джураев. – Душанбе, 1983. – С. 14–15.
32. Долгушина, Л. П. К оценке эффективности специфической гипосенсибилизации при аллергических заболеваниях у детей / Л. П. Долгушина // Педиатрия. – 1976. – № 11. – С. 41–44.
33. Домбровская, М. П. Об активности аминосахаридаз у детей, больных экземой / М. П. Домбровская, А. Ф. Сабурова // Педиатрия. – 1968. – № 8. – С. 24.
34. Ещанов, Т. Актуальные вопросы аллергологии / Т. Ещанов, Г. У. Пирлепесов, П. Менглимуратов. – Ташкент. 1975. – С. 73–75.
35. Железнова, Т. Г. Некоторые данные о распространенности в диспансерном обслуживании детей, больных бронхиальной астмой / Т. Г. Железнова, Т. И. Тарасюк // Сб. работ Ярославской обл. клин. б-цы. – 1970. – С. 85–86.
36. Желтаков, М. М. Аллергия к лекарственным веществам / М. М. Желтаков, Б. А. Сомов. – М. : Медицина, 1968. – 360 с.
37. Заплетал, А. Актуальные проблемы педиатрии / А. Заплетал, Т. Паул, М. Шаманек. – М. : Медицина, 1978. – С. 346–366.
38. Звягинцева, С. Г. Бронхиальная астма у детей / С. Г. Звягинцева. – М. : Медгиз, 1958. – 208 с.
39. Зеленин, Е. В. Лечение бронхиальной астмы правильным дыханием и дыхательной гимнастикой / Е. В. Зеленин // Теор. и практ. физкультуры. – 1929. – № 3. – С. 47–58.
40. Зубовский, Г. А. Определение иммуноглобулина Е у детей, больных бронхиальной астмой / Г. А. Зубовский, М. М. Орнатская, Н. Ф. Смородинская // Вопр охр мат и дет. – 1976. – № 11. – С. 45–48.
41. Иванов, С. М. Лечебная физическая культура при заболеваниях в детском возрасте / С. М. Иванов. – М. : Медицина, 1975. – 319 с.
42. Ильинский, И. И. Бронхиальная астма у детей / И. И. Ильинский. – Куйбышев : Кн. изд., 1959. – 155 с.
43. Иошпа, Л. Л. Респираторные аллергозы в детском возрасте / Л. Л. Иошпа. – М, 1973. – С. 50–55.

44. Ишимова, Л. М. Аллергические заболевания у детей / Л. М. Ишимова. – М. : Медицина, 1971. – С. 5–25.
45. К морфологии дыхательных путей при бронхиальной астме / П. Я. Васильев [и др.] // Арх. пат. – 1974. – № 2. – С. 22–25.
46. Каганов, С. Ю. Побочные проявления лекарственной терапии / С. Ю. Каганов, И. В. Догель, В. А. Сельцова. – М., 1970. – С. 47.
47. Каганов, С. Ю. Интенсивная терапия при бронхиальной астме у детей / С. Ю. Каганов, Н. В. Догель, Г. М. Чистяков // Вопр. охр. мат. и дет. – 1973. – № 4. – С. 17–21.
48. Калюжный, Г. А. Распространенность аллергических заболеваний у детей / Г. А. Калюжный, М. П. Дерюгин, С. И. Шейнерт // Здравоохр. Белоруссии. – 1970. – № 11. – С. 20–29.
49. Клинико-эндоскопические параллели при заболеваниях желудка и двенадцатиперстной кишки у детей при пищевой аллергии / А. В. Мазурин [и др.] // Вопр. охр. мат. и дет. – 1981. – Т. 26, № 3. – С. 8–13.
50. Клиническое значение показателей общего и специфических иммуноглобулинов Е при бронхиальной астме у детей / С. Ю. Каганов [и др.] // Вопр. охр. мат. и дет. – 1980. – Т. 28, № 3. – С. 5–7.
51. Кованова Н. Н., Винтовкина И. С. Распространенность аллергических заболеваний у детей / Н. Н. Кованова, И. С. Винтовкина // Актуальные вопросы аллергологии. – 1975. – № 4. – С. 109–110.
52. Кожемякин, Л. А. Соотношение циклических нуклеотидов при бронхиальной астме / Л. А. Кожемякин, Д. С. Коростовцев // Вопр. охр. мат. и дет. – 1978. – Т. 23, № 10. – С. 39–42.
53. Коконбаева, Г. А. Вопросы физиологии и патологии беременных. Детский организм в норме и патологии / Г. А. Коконбаева. – Фрунзе, 1976. – С. 80–82.
54. Кокосов, А. Н. Лечебная физическая культура в реабилитации больных заболеваниями легких и сердца / А. Н. Кокосов, Э. В. Стрельцова. – Л. : Медицина, 1981. – 168 с.
55. Куваева, И. Б. Аллергические реакции на пищевые антигены и их связь с функциональным состоянием желудочно-кишечного тракта и иммунной системой организма / И. Б. Куваева, Н. Р. Максимова // Вести. АМН СССР. – 1978. – № 3. – С. 82–90.
56. Куприянов, С. Ю. Физиологические и патофизиологические механизмы проходимости бронхов / С. Ю. Куприянов, Д. Н. Хандошко. – Л., 1984. – С. 105–115.
57. Кушникова, С. А. Проблемы врачебного контроля и лечебной физкультуры в детском возрасте / С. А. Кушникова. – Л., 1976. – С. 112–114.

58. Либерман, Ф. Лечение больных аллергией / Ф. Либерман, Л. Кроуфорд. – М., 1986. – 392 с.
59. Лобанова, О. Г. Борьба с бронхиальной астмой правильным дыханием / О. Г. Лобанова // Клиническая медицина. – 1931. – Т. 9, № 24. – С. 1221–1228.
60. Лукманова, Ф. Ф. Аллергия к пыльце растений / Ф. Ф. Лукманова, Н. В. Медуницин, А. А. Польнер // Успехи совр. биол. – 1967. – Т. 64, № 3. – С. 467–468.
61. Лусс, Л. В. Роль аллергии к коровьему молоку / Л. В. Лусс // Педиатрия. – 1971. – № 12. – С. 46.
62. Марисенко, Г. П. Аллергия и аллергические заболевания у детей / Г. П. Марисенко, Н. А. Тюрин. – М., 1964. – С. 42–43.
63. Мизерницкая, О. Н. Некоторые клинико-генетические аспекты бронхиальной астмы у детей / О. Н. Мизерницкая, К. Н. Прозоровская, Л. Л. Иошпа // Вопросы охраны материнства и детства. – 1973. – № 4. – С. 8–10.
64. Новиков, Д. К. Клиническая аллергология / Д. К. Новиков. – Мн. : Высшая школа, 1991. – 446 с.
65. Новиков, Д. К. Побочное действие антибиотиков / Д. К. Новиков, В. И. Новикова. – М., 1976. – С. 72.
66. Новиков, Д. К. Справочник по клинической иммунологии и аллергии / Д. К. Новиков. – Минск : Беларусь, 1987. – 223 с.
67. Ногаллер, А. М. Пищевая аллергия / А. М. Ногаллер. – М. : Медицина, 1983. – 192 с.
68. Омеров, М. М. Бронхиальная астма / М. М. Омеров. – Л., 1967. – С. 89.
69. Орнатская, М. М. Профилактика аллергических заболеваний у детей / М. М. Орнатская // Вопросы охраны материнства и детства. – 1970. – № 10. – С. 45–48.
70. Основные принципы диетотерапии при пищевой аллергии у детей / К. С. Ладодо [и др.] // Вопросы питания. – 1983. – № 1. – С. 34–39.
71. Парцалис, Е. М. Местный иммунитет пищеварительного тракта у детей с пищевой аллергией / Е. М. Парцалис, В. А. Ревякина // Педиатрия. – 1983. – № 12. – С. 19–21.
72. Петряева, А. Г. Аллергия и аллергические реакции при заболеваниях детского возраста / А. Г. Петряева // Педиатрия. – 1972. – № 7. – С. 3–9.
73. Польнер, А. А. Современные методы определения аллергических антител / А. А. Польнер // Педиатрия. – 1969. – № 6. – С. 16.

74. Потемкина, А. М. Пищевая аллергия при бронхиальной астме у детей / А. М. Потемкина // Педиатрия. – 1979. – № 11. – С. 21–25.
75. Пыцкий, В. И. Аллергические заболевания / В. И. Пыцкий, И. В. Адрианова, А. В. Артомасова. – М. : Медицина, 1984. – 272 с.
76. Пыцкий, В. И. Кортикостероиды и аллергические процессы / В. И. Пыцкий. – М. : Медицина, 1976. – 175 с.
77. Райка, Э. Аллергия и аллергические заболевания / Э. Райка – Будапешт, 1966. – 634 с.
78. Резник, И. Б. Некоторые медиаторы аллергической реакции при atopической бронхиальной астме у детей / И. Б. Резник, И. Н. Беспалько // Вопр. охр. мат. и дет. – 1983. – Т. 28, № 5. – С. 26–28.
79. Резник, И. Б. Простагландины при бронхиальной астме у детей / И. Б. Резник // Педиатрия. – 1980. – № 7. – С. 35–38.
80. Рошаль, Н. И. Аллергические заболевания у детей / Н. И. Рошаль, И. В. Мызина. – Саратов, 1978. – С. 310–311.
81. Руководство по пульмонологии детского возраста / Ю. Ф. Домбровская [и др.]. – М., 1978. – С. 334–351.
82. Руководство по пульмонологии детского возраста / С. Ю. Каганов [и др.] ; под ред. Ю. Ф. Домбровской. – М. : Медицина, 1978. – С. 357–366.
83. Система циклических нуклеотидов и содержание некоторых гормонов при алергодерматозах у детей / М. И. Баканов [и др.] // Вопр. охр. мат. и дет. – 1980. – № 7. – С. 36–41.
84. Соболева, Н. И. Клинико-морфологические параллели при бронхиальной астме у детей / Н. И. Соболева, А. С. Еремеева, Н. А. Тюрин // Вопр. охр. мат. и дет. – 1969. – № 4. – С. 89–90.
85. Соколова, Т. С. Актуальные вопросы педиатрии / Т. С. Соколова. – М., 1973. – С. 85–92.
86. Соколова, Т. С. Иммуноглобулины Е в сыворотке крови и пищеварительных секретах при пищевой аллергии и бронхиальной астме у детей / Т. С. Соколова, В. А. Ревякина, Е. М. Парцалис // Вопр. охр. мат. и дет. – 1983. – № 7. – С. 35–37.
87. Солодун, А. К. Эффективность специфической гипосенсибилизации детей с алергозами пероральной вакциной из домашней пыли / А. К. Солодун, А. Ч. Кожемяка // Педиат., акуш., гинек. – 1980. – № 1. – С. 79–90.
88. Соломенко, Н. Н. Аллергические заболевания у детей / Н. Н. Соломенко, А. Я. Осин. – Саратов, 1978. – С. 313–315.
89. Соотношение числа Т- и В-клеток с уровнем иммуноглобулина Е у больных atopией (поллинозом) / И. С. Гушин [и др.] // Иммунология. – 1982. – № 2. – С. 71–74.

90. Способ метаболической и иммунокорригирующей терапии методом аутосеротерапии № 66-9906 : утв. Министерством здравоохранения Республики Беларусь дата // Доценко Э.А., Новиков Д.К., Колосова Т.С. и др. ; разработчик Витебск. гос. мед. ун-т. – Витебск, 1999 г. – 6 с.
91. Тюрин, Н. А. Бронхиальная астма у детей / Н. А. Тюрин. – М. : Медицина, 1974. – 219 с.
92. Федосеев, Г. Б. Бронхиальная астма / Г. Б. Федосеев, Г. П. Хлопотова. – Л., М., 1988. – 270 с.
93. Фрадкин, В. А. Аллергены / В. А. Фрадкин. – М. : Медицина, 1978. – 256 с.
94. Фрадкин, В. А. Аллергодиагностика *in vitro* / В. А. Фрадкин. – М. : Медицина, 1975. – 143 с.
95. Халитова, Р. Г. Пыльцевая аллергия у детей / Р. Г. Халитова // Здравоохран. Казахстана. – 1974. – № 1. – С. 70–72.
96. Ходанова, Р. Н. Патент. Способ лечения аллергических заболеваний / Р. Н. Ходанова. – 1980. – Режим доступа: <http://www.findpatent.ru/patent/74/741877.html>. – Дата доступа: 01.04.2014.
97. Хок-Ге-Вон О диагностике грибковой сенсибилизации при бронхиальной астме / Хок-Ге-Вон // Сов. мед. – 1980. – № 2. – С. 2.
98. Хутуева, С. Х. Аллергия к пыльце растений у детей / С. Х. Хутуева. – Нальчик, 1972. – 120 с.
99. Циклазная система и простагландины при бронхиальной астме у детей / Ю. А. Юрков [и др.] // Вопр. охр. мат. и дет. – 1983. – Т. 28, № 5. – С. 22–26.
100. Частная аллергология / Т. С. Соколова [и др.] ; под ред. А. Д. Адо. – М. : Медицина, 1976. – С. 216–290.
101. Чучалин, А. Г. Бронхиальная астма / А. Г. Чучалин. – М., 1985. – 395 с.
102. Шеклаков, Н. Д. Грибковые аллергены / А. П. Вакуленко [и др.] // Вести дерматол. – 1975. – № 8. – С. 37–40.
103. Эюбова А. А. Клинические варианты и типы течения пищевой аллергии у детей / А. А. Эюбова // Педиатрия. – 1982. – № 7. – С. 57–59.
104. Юренев, П. Н. Бронхиальная астма / П. Н. Юренев, Н. И. Семенович, А. Г. Чучалин. – М. : Медицина, 1976. – 160 с.
105. Ass K. The diagnosis of hypersensitivity to ingested foods. Reliability of skin prick testing the radioallergosorbent test with different materials / K. Ass // Clin. Allergy. – 1978. – Vol. 8, № 1. – P. 39–50.

106. Asthma and bronchitis in Sydney schoolchildren. I. Prevalence during a six-year study / I. K. Peat [et al.] // *Amer. J. Epidemiem.* – 1980. – Vol. 111, № 6. – P. 721–727.
107. Bacterial precipitins and their immunoglobulin class in atopic asthma, non-atopic asthma and chronic bronchitis / R. Davis [et al.] // *J. Thorax.* – 1976. – № 31. – P. 419–425.
108. Barnetson, R. S. Studies on hyperimmunoglobulinaemia E in atopic diseases with particular reference to food allergens / R. S. Barnetson, T. G. Merrett, A. Ferguson // *Clin exp Immunol.* – 1981. – Vol. 46, № 1. – P. 54–60.
109. Berg, T. IgE concentration in children with atopic disease / T. Berg, S. Q. O. Johansson // *Int. Arch. Allergy.* – 1969. – Vol. 36. – P. 219.
110. Charpin, J. Asthme et environnement / J. Charpin // *Poumon.* – 1980. – Vol. 36, № 3. – P. 157–164.
111. Chen, W. Y. Airway cooling stimulus for exercise-induced asthma / W. Y. Chen, P. C. Weiser, H. Chat // *Scand. J. resp. Dis.* – 1979. – Vol. 60, № 3. – P. 144–150.
112. Chen, W. Y. Respiratory tract and waterloss and exercise-induced asthma / W. Y. Chen, D. J. Horton, J. F. Souhrada // *Physiologist.* – 1976. – Vol. 19. – P. 152–155.
113. Clarke, P. The Effect of beclomethasone dipropionate on bronchial hyperreactivity / P. Clarke // *Journal of Asthma.* – 1983. – Vol. 20, № 2. – P. 91–93.
114. Collins-Williams, C. Pediatric allergy and clinical immunology (as applied to atopic disease) / C. Collins-Williams. – Edinburgh and London, 1973. – 161 p.
115. Cox, J. S. G. Disodium cromoglycate: a specific inhibitor of reaginic antibody-antigen mechanisms / J. S. G. Cox // *Nature.* – 1967. – Vol. 216. – P. 1328–1329.
116. Craps, L. Prophylaxis of asthma with ketotifen in children and adolescents / L. Craps // *Pharmatherapeutica.* – 1983. – Vol. 3, № 5. – P. 314–326.
117. Crop, G. J. A. The role of the parasympathetic nervous system in the maintenance of chronic airway obstruction in asthmatic children / G. J. A. Crop // *Amer. Rev. resp. Dis.* – 1975. – Vol. 112, № 5. – P. 599–605.
118. Czarnetzki, B. M. Antigen-induced eosinophil chemotactic factor (ECF) release by human leukocytes / B. M. Czarnetzki, W. Konig, L. M. Lichtenstein // *Inflammation.* – 1976. – Vol. 1. – P. 201–206.
119. Czarnetzki, B. M. Eosinophil chemotactic factor (ECF) I. Release from polymorphonuclear leukocytes by the calcium ionophore A23187 / B. M. Czarnetzki, W. Konig, L. M. Lichtenstein // *J. Immunol.* – 1976. – Vol. 117. – P. 229–235.

120. Dannaes, A. J Clinical and immunological aspects of food allergy in childhood / A. Dannaes, S. G. O. Johanson, T. Fuocard // *Acta paediat. scand.* – 1978. – Vol. 57. – P. 497–504.
121. Denman, A. M. Nature and diagnosis of food allergy / A. M. Denman // *Proc. Nutr. Soc.* – 1979. – Vol. 38. – P. 391–402.
122. Effects of autologous sera on immediate and late skin reaction to the house dust mite in atopic individuals / D. Ho Nahm [et al.] // *Yonsei Medical Journal.* – 1995. – Vol. 36, № 2. – P. 137–145.
123. Eggleston, P. A. The second step in exercise-induced asthma (EIA): Mediator release or vagal reflex / P. A. Eggleston, P. Beasley // *J. Allergy and Clin. Immunol.* – 1980. – Vol. 65, № 3. – P. 206.
124. Ellis, E. F. Relationship between the allergic state and susceptibility to infections Airway Disease / E. F. Ellis // *Pediat. Res.* – 1977. – Vol. 11, № 3. – P. 227–229.
125. Engstrom, J. The corticosteroid sparing effect of disodium cromoglycate in children and adolescents with bronchial asthma / J. Engstrom, S. Kraepelin // *Acta Allergol.* – 1971. – Vol. 26. – P. 90.
126. Fellner, M. Cutaneous reactions to drugs / M. Fellner, R. Baer // *Med. Clin. N. Amer.* – 1965. – Vol. 49. – P. 709–724.
127. Flaherty, D. K. Antibody-dependent cellular cytotoxicity in asthmatics / D. K. Flaherty [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 1977. – Vol. 59, № 1. – P. 48–53.
128. Gerrard, J. W. Allergy in breast fed babies to ingredients in breast milk / J. W. Gerrard // *Ann. Allergy.* – 1979. – Vol. 42, № 2. – P. 69–72.
129. Godfrey, S. Problems peculiar to the diagnosis and management of asthma in children / S. Godfrey // *B. T. T. A. Rev.* – 1974. – Vol. 4. – P. 1–16.
130. Greally, M. The genetics of asthma / M. Greally, W. Jagee, J. Greatly // *Irish med J.* – 1982. – Vol. 75, № 11. – P. 403–405.
131. Greater frequency on viral respiratory infections in asthmatic children as compared with their nonasthmatic siblings / T. E. Minor [et al.] // *J. Pediat.* – 1974. – Vol. 85, № 4. – P. 472–477.
132. Griffin, M. P. Airway cooling in asthmatic and nonasthmatic subjects during nasal and oral breathing / M. P. Griffin, E. R. McFaden, R. H. Ingram // *J. Allergy. Clin. Immunol.* – 1982. – Vol. 69, № 4. – P. 254–259.
133. Kiviloog, J. Bronchial reactivity to exercise and metacholine in bronchial asthma / J. Kiviloog // *Scand. J. Resp. Dis.* – 1973. – Vol. 54. – P. 347.

134. Kraepelin, S. The frequency of bronchial asthma in Swedish school children / S. Kraepelin // *Acta Pediat.* – 1957. – Vol. 100, № 43. – P. 149–153.
135. Lane, D. I. Asthma. The facts / D. I. Lane, A. Stor. – Oxford, 1979. – 163 p.
136. Lehmus, V. Food allergy in children with asthma and eczema / V. Lehmus, K. Roine // *Acta Allergy.* – 1958. – Vol. 12. – P. 186–198.
137. Levine, B. Genetics of atopic allergy and reagin production / B. Levine // *Clin. Allergy.* – 1973. – Vol. 3, № 1. – P. 539–558.
138. Loveless, M. L. Repository immunisation in pollen allergy / M. L. Loveless // *J. Immunol.* – 1957. – Vol. 79, № 1. – P. 68–79.
139. Malo, J. I. Combined effects of exercise and exposure to outside cold air on lung functions of asthmatics / J. I. Malo, S. Filiatrault, R. R. Martin // *Bull. Eur. Physiopath. Res.* – 1980. – Vol. 16, № 5. – P. 623–636.
140. Mangla, P. K. Effect of nasal and oral breathing on exercise-induced asthma / P. K. Mangla, P. S. Menon // *Clin. Allergy.* – 1981. – Vol. 11. – P. 433–439.
141. Marsh, D. G. Basal serum IgE levels and HLA frequencies in allergic subjects / D. G. Marsh, W. B. Bias // *Immunogenetics.* – 1977. – Vol. 5, № 3. – P. 235–239.
142. McFadden, E. R. Asthma. Pathophysiology and clinical correlates / E. R. McFadden, N. T. Feldman // *Med. Clin. N. Amer.* – 1977. – Vol. 61, № 6. – P. 1229–1238.
143. McFadden, E. R. Exercise-induced asthma / E. R. McFadden // *Amer. J. Med.* – 1980. – Vol. 68, № 4. – P. 471–472.
144. McFadden, E. R. Exercise-induced asthma. Observation on the initiating stimulus / E. R. McFadden, R. H. Ingram // *New Engl. J. Med.* – 1979. – Vol. 301, № 14. – P. 763–769.
145. McIntosh, K. Bronchiolitis and asthma: possible common pathogenic pathway / K. McIntosh // *J. Allergy and Clin. Immunol.* – 1976. – Vol. 57. – P. 595–604.
146. Modulation of slow reacting substance of anaphylaxis and histamine release by prostacyclin and thromboxane (proceedings) / D. M. Engineer [et al.] // *J. Physiol (Lond.)*. – 1978. – Vol. 281, № 1. – P. 42–47.
147. Nakano, T. A study of the relationship between childhood asthma and climatic factors / T. Nakano // *J. Japan. Ass. Phys. Med.* – 1978. – Vol. 412, № 1/2. – P. 1–13.
148. Nawball, H. H. Release of leukocyte kallikrein mediated by IgE / H. H. Nawball, R. C. Talamo, L. M. Lichtenstein // *Nature.* – 1975. – Vol. 254. – P. 635.

149. Origin of PGF₂ production following anaphylactic challenge of human lung / F. N. Adkinson [et al.] // New approaches manag. allerg. diseases. – 1979. – Vol. 14. – P. 122–125.
150. Ozkaragor, K. Atopic children in Turkey / K. Ozkaragor, F. Cakin // Ann. Allergy. – 1969. – Vol. 27, № 1. – P. 13–18.
151. Parker, Ch. W. Prostaglandins and slow reacting substance / Ch. W. Parker // J. Allergy and Clin. Immunol. – 1979. – Vol. 63, № 1. – P. 1–14.
152. Pauwels, R. IgE antibodies to bacterial in patient with bronchial asthma / R. Pauwels, G. Verschraegen, M. Van der Straeten // Allergy. – 1980. – Vol. 35, № 8. – P. 665.
153. Payette, K. Salivary IgE levels in atopic children / K. Payette, N. S. Weiss // Ann. of Allergy. – 1977. – Vol. 39. – P. 328–331.
154. Pedvis, S. Long-term follow up of regweed hay fever in children / S. Pedvis, L. Fox, H. Bacal // Ann. Allergy. – 1962. – Vol. 20. – P. 569–577.
155. Pepys, J. Types of allergic reaction / J. Pepys // Clin. Allergy. – 1973. – Vol. 3, № 4. – P. 491–509.
156. Perrin, L. Serum IgE levels and specific IgE-antibodies in house-dust mite allergy / L. Perrin, J. Sroussi // Journal of Asthma. – 1983. – Vol. 20, № 2. – P. 93–96.
157. Platts-Mills, T.-J. Local production of IgG, IgA and IgE in grass pollen hay fever / T.-J. Platts-Mills // J. Immunol. – 1979. – Vol. 122, № 6. – P. 2218–2225.
158. Rackeman, F. Asthma as constitutional disease / F. Rackeman // J. Allergy. – 1955. – Vol. 29, № 6. – P. 535–541.
159. Rapoport, H. G. Incidence of allergy in a pediater population. Pilot survey of 2169 children / H. G. Rapoport, S. I. Appel, V. L. Szanton // Ann. Allergy. – 1960. – Vol. 18, № 1. – P. 45–49.
160. Ratner, B. Studies on the allergenicity of cow's milk / B. Ratner // Pediatrics. – 1958. – Vol. 22. – P. 449.
161. Robinson, L. A. Allergy and infection / L. A. Robinson // Pediat. Clin. N. Amer. – 1977. – Vol. 24, № 2. – P. 409–411.
162. Role of respiratory heat exchange in production of exercise induced asthma / E. S. Deal [et al.] // J. Appl. Physiol. – 1979. – Vol. 46. – P. 467–475.
163. Salivary, nasal wash, and spatum IgA concentrations in atopic and nonatopic individuals / J. Salvaggio [et al.] // Allergy and Clin. Immunol. – 1973. – Vol. 51, № 5. – P. 335–346.
164. Savilanti, E. Cow's milk / E. Savilanti // Allergy. – 1981. – Vol. 36, № 2. – P. 73–88.

165. Serum prostaglandin levels in asthmatic patients / T. Nemoto [et al.] // *J. Allergy and Clin. Immunol.* – 1976. – Vol. 57, № 2. – P. 89–94.
166. Shelley, W. Indirect basophil degranulation test for allergy to penicillin and other drugs / W. Shelley // *J. Allergy.* – 1963. – Vol. 34. – P. 59.
167. Sibbald, B. Genetic factors in childhood asthma / B. Sibbald // *Torax.* – 1950. – Vol. 35. – P. 671–675.
168. Silverman, M. The standardization of exercise tests in asthmatic children / M. Silverman, S. D. Anderson // *Arch. Dis. Childh.* – 1972. – Vol. 47. – P. 882–889.
169. Spielsma, F. T. Biological aspects of the house dust atopy / F. T. Spielsma // *Clin. exp. Immunol.* – 1970. – Vol. 6. – P. 61–70.
170. Stevens, W. Bronchial hyperreactivity in allergic and non-allergic asthma / W. Stevens // *Acta oto-rhino-laryng.* – 1979. – Vol. 33. – P. 582–586.
171. Stiehm, E. B. Immunologic disorders in infants and children / E. B. Stiehm, V. A. Fulginiti. – Philadelphia : Saunders, 1973. – 637 p.
172. Studenikin, M. Developmental aspects of pediatric allergy / M. Studenikin, T. Sokolova // *Journal of Asthma.* – 1983. – Vol. 20, № 2. – P. 115–131.
173. Studies of hypersensitivity reactions to foods in infants and children / S. A. Bock [et al.] // *J. Allergy and Clin. Immunol.* – 1978. – Vol. 62. – № 6. – P. 327.
174. Szentivanyi, A. The beta-adrenergic theory of the atopic abnormality in bronchial asthma / A. Szentivanyi // *J. Allergy.* – 1968. – Vol. 42. – P. 232.
175. Tauji, H. Clinical significance of balneotherapy as an adaptation therapy / H. Tauji // *J. Japan Ass. Phys. Med.* – 1981. – Vol. 44, № 3–4. – P. 85–91.
176. The response to exercise in normal and asthmatic children / M. Kattan [et al.] // *J. Pediat.* – 1978. – Vol. 92, № 5. – P. 718–721.
177. Turk, A. Nasal secretory antibody allergens in allergic and non-allergic patients / A. Turk, L. Lichtenstein, P. S. Norman // *Immunology.* – 1970. – Vol. 19. – P. 85–87.
178. Watson, K. Penicillin as an antigen / K. Watson, S. Joubert, M. Bennet // *Nature.* – 1957. – Vol. 183. – P. 468.
179. Weng, T. R. Pulmonary function in children with asthma at acute attack and symptom free status / T. R. Weng, H. Levinson // *Amer. Rev resp. Dis.* – 1969. – Vol. 99. – P. 719–729.
180. Wide, L. Diagnosis of allergy by an in vitro test for allergen antibodies / L. Wide, H. Bennich, S. G. O. Johansson // *Lancet.* – 1967. – № 7526. – P. 1105.

181. Zavazal, V. Immunologic changes during specific treatment of the atopic state / V. Zavazal, A. Stajner // Acta Allergol. – 1970. – Vol. 25, № 1. – P. 1–10.

Список использованных источников с 2000 года

182. Андрейчикова, Е. А. Изменения цитокинового статуса у пациентов с бронхиальной астмой / Е. А. Андрейчикова : материалы XIV ежегодной межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные проблемы медицины». – Абакан, 2011. – С. 92–96.

183. Андрейчикова, Е. А. Состояние системного иммунитета у больных аллергической бронхиальной астмой Республики Хакасия / Е. А. Андрейчикова, Ю. А. Сенникова, В. А. Козлов // Медицинская иммунология. – 2009. – № 2. – С. 273–278.

184. Антонович, Ж. В. Естественные регуляторные Т-клетки и цитокины у больных бронхиальной астмой в разные периоды заболевания / Ж. В. Антонович, В. П. Царев, Н. В. Гончарова // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2009. – №4. – С. 35–44.

185. Асирян, Е. Г. Диагностическое значение изотипического спектра антител в сыворотке крови и слюне к пищевым аллергенам при атопическом дерматите у детей : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.03.09 / Е. Г. Асирян ; Витебск. гос. мед. ун-т. – Витебск, 2011. – 22 с.

186. Атопический дерматит: руководство для врачей / Ю. В. Сергеев [и др.] ; под ред. Ю. В. Сергеева. – М. : Медицина для всех, 2002. – 183 с.

187. Аутосеротерапия аллергических заболеваний / Д. К. Новиков [и др.] // Аллергология и иммунология. – 2008. – Т. 9, №4. – С. 478–480.

188. Баранов, А. А. Детская аллергология. Руководство для врачей / А. А. Баранов, И. И. Балаболкин. – М., 2006. – 688 с.

189. Баранова, Н. И. Иммуноterapia у больных с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом / Н. И. Баранова, Б. А. Молотиллов, Е. М. Костина // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2008. – № 4. – С. 32–38.

190. Бибарсова, Г. И. Иммунологические аспекты аллергических и воспалительных заболеваний кожи и легких / Г. И. Бибарсова, М. С. Устинов // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2011. – Т. 13, № 1 (7). – С. 1675–1677.

191. Богатырев, А. Ф. Морфологические особенности строения слизистой оболочки дыхательных путей у детей, больных бронхиальной астмой / А. Ф. Богатырев, Г. А. Новик // Аллергология. – 2001. – № 3. – С. 7–11.

192. Бронхиальная астма у детей. Медикаментозные и немедикаментозные методы лечения : руководство / Г. А. Новик [и др.] ;

под ред. И. М. Воронцова. – Санкт-Петербург : ФОЛИАНТ, 2009. – 351 с.

193. Бронхиальная астма: пособие для врачей / Л. С. Страчунский [и др.] ; под ред. Л. С. Страчунского. – Смоленская государственная медицинская академия, 2003. – 64 с.

194. Будчанов, Ю. И. Гормоны и медиаторы иммунной системы. Регуляция иммунного ответа / Ю. И. Будчанов. – Тверь : Тверская ГМА, 2008. – 17 с.

195. Василевский, И. В. Монтелукаст в лечении бронхиальной астмы у детей / И. В. Василевский, Е. Н. Скепьян // Всероссийский конгресс по детской аллергологии : тез. – М., 2003. – С. 186–187.

196. Василевский, И. В. Сравнительное изучение влияния монтелукаста на содержание аллергенспецифических (Ig E) антител, эозинофильного катионного белка у детей / И. В. Василевский, Е. Н. Скепьян // Всероссийский конгресс по детской аллергологии : тез. – М, 2003. – С. 29–30.

197. Ведение больных с обострением бронхиальной астмы : учебное пособие для студентов 6 курса по спец. 60101.65 – лечебное дело / И. В. Демко [и др.] ; под ред. И. В. Демко. – Красноярск : тип. КрасГМУ, 2011. – 100 с.

198. Выхристенко, Л. Р. Исследование безопасности и эффективности пероральных низкодозовых аллерговакцин для лечения бронхиальной астмы / Л. Р. Выхристенко, Д. К. Новиков, В. В. Янченко // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2011. – № 2. – С. 70–80.

199. Выхристенко, Л. Р. Эффективность и безопасность пероральной низкодозовой аллерговакцины при atopической бронхиальной астме / Л. Р. Выхристенко, Д. К. Новиков // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2013. – №1. – Р. 26–40.

200. Геппе, Н. А. Актуальность проблемы бронхиальной астмы у детей / Н. А. Геппе // Педиатрия. – 2012. – Т. 91, № 3. – Р. 76–82.

201. Джангирова, А. Г. Структура сенсibilизации к бытовым и пылевым аллергенам, выявляемая методом КСП, у детей с бронхиальной астмой и поллинозом / А. Г. Джангирова, О. В. Матющенко // Материалы 64-ой итоговой научно-практической конференции студентов и молодых ученых ВГМУ “Актуальные вопросы современной медицины и фармации”. – Витебск. – 2012. – С. 464–466.

202. Диагностика и лечение больных с аллергическими и иммунодефицитными заболеваниями: краткое пособие для врачей и студентов / Д. А. Шихнебиев [и др.]. – Махачкала, 2005. – 123 с.

203. Динамика экспрессии поверхностных маркеров лимфоцитов детей с atopической бронхиальной астмой под влиянием аллергенспецифической иммунотерапии / И. И. Балаболкин [и др.] // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2010. – № 2. – С. 67–74.
204. Дроздов, А. А. Поликлиническая педиатрия: конспект лекций / А. А. Дроздов, М. В. Дроздова. – ЭКСМО, 2007. – 37 с.
205. Елисеева, Т. И. Ассоциация функциональных (спирографических и пикфлоуметрических) характеристик и клинических оценок контроля бронхиальной астмы у детей и подростков / Т. И. Елисеева, Н. А. Геппе, И. И. Балаболкин // СТМ]. – 2012. – № 4. – Р. 54–58.
206. Жестков, А. В. Распространенность бронхиальной астмы и уровень инвалидности у детей в Самарской области / А. В. Жестков, Н. В. Русакова, Н. В. Шибанова // Материалы XVI национального конгресса по болезням органов дыхания. – 2006. – С. 38.
207. Клинико-иммунологические особенности atopической бронхиальной астмы в зависимости от уровня контроля над заболеванием у детей / О. С. Тютина [и др.] // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2012. – № 3 (85), Часть 2. – С. 204–207.
208. Клинико-функциональные и иммунологические подходы к оптимизации лечения бронхиальной астмы у детей / Н. В. Шибанова [и др.] // Российский аллергологический журнал. – 2008. – №6. – С. 42–45.
209. Клиническая иммунология: учебное пособие для студентов медицинских вузов / А. М. Земсков ; под ред. А. М. Земскова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 320 с.
210. Клинический протокол диагностики и лечения астмы : прилож. 3 к приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь 05.07.2012 № 768. – 20 с.
211. Клинический протокол диагностики и лечения астмы : прилож. 7 к приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь 25.10.2006 № 807 – 51 с.
212. Клинический протокол диагностики и лечения бронхиальной астмы: Приложение к приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь, 08.08.2014, № 829 – 39 с.
213. Концентрации IgA, IgM, IgG, IgE у детей с бронхиальной астмой и их корреляционные взаимоотношения на фоне применения аутосеротерапии / О.В. Матющенко [и др.] // Материалы 66-ой научной сессии университета “Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации”. – Витебск. – 2011. – С. 191–192.

214. Костина, Г. И. Аутогемотерапия [Электронный ресурс] / Г. И. Костина. – 2006. – Режим доступа: http://www.celt.ru/articles/art/art_108.phtml. – Дата доступа: 01.07.2014.
215. Кребс, Х. Аутогемотерапия. Практическое руководство. / Х. Кребс. – ЭКСМО, 2010. – 384 с.
216. Лапа, Л. Г. Бронхиальная астма и метод гемопунктуры / Л. Г. Лапа // Будь здоров. – 2004. – № 2. – С. 53–55.
217. Лапа, Л. Г. Иммуноотерапия методом гемопунктуры при аллергии и бронхиальной астме / Л. Г. Лапа. – Режим доступа: <http://www.immun.ru/articles/gmpastma>. – Дата доступа: 01.04.2014.
218. Лекарственная аллергия / Д. К. Новиков [и др.]. – М. : Национальная академия микологии, 2001. – 330 с.
219. Макаревич, А. Э. Бронхиальная астма : монография / А. Э. Макаревич. – Минск : Зималетто, 2011. – 474 с.
220. Матющенко, О. В. Аллергические заболевания у детей: особенности диагностики и лечения : монография / О. В. Матющенко, И. М. Лысенко. – Витебск : ВГМУ, 2012. – 186 с.
221. Матющенко, О. В. Состояние функциональной активности В-клеточного звена иммунитета у детей с бронхиальной астмой / О. В. Матющенко // Вестник ВГМУ. – 2010. – Т. 9, № 4. – С. 112–116.
222. Матющенко, О. В. Цитокиновый профиль и уровни общих IgA, IgM, IgG, IgE в сыворотке крови детей с бронхиальной астмой / О. В. Матющенко // Охрана материнства и детства. – 2010. – № 2 (16). – С. 24–27.
223. Мацук, О. Н. Обоснование иммунокорригирующей терапии при atopическом дерматите у детей : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.36 ; 14.00.09 / О. Н. Мацук ; Витебск. гос. мед. ун-т. – Витебск, 2008. – 21 с.
224. Минеев, В. Н. Концепция бронхиальной астмы как мембранно-рецепторной патологии / В. Н. Минеев // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2005. – № 3. – С. 68–85.
225. Морфологическая оценка слизистой бронхов при разных формах бронхиальной астмы / Л. И. Волкова [и др.] // Пульмонология. – 2002. – № 5. – С. 68–72.
226. Морфологические маркеры ремоделирования слизистой оболочки бронхов при тяжелой форме бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких / Е. А. Геренг [и др.] // Пульмонология. – 2009. – №4. – С. 11–15.
227. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики» / А. Г. Чучалин [и др.]. – 4-е изд. – М. : Оригинал-макет, 2012. – 184 с.

228. Новиков, Д. К. Аллергические болезни: пособие / Д. К. Новиков [и др.]. – Витебск : ВГМУ, 2012. – 204 с.
229. Новиков, Д. К. Диагностика и принципы лечения аллергических заболеваний / Д. К. Новиков, П. Д. Новиков, Л. Р. Выхристенко. – Витебск : ВГМУ, 2007. – 52 с.
230. Новиков, Д. К. Клиническая иммунопатология. Руководство / Д. К. Новиков, П. Д. Новиков. – М. : Мед. лит., 2009. – 464 с.
231. Новиков, П. Д. Анализ спектра антител к бытовым аллергенам после пероральной алерговакцинации больных бронхиальной астмой / П. Д. Новиков, Л. Р. Выхристенко // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2005. – № 3. – С. 50–60.
232. Новикова, В. И. Метод аутосеротерапии аллергических заболеваний у детей : инструкция по применению 009-0311 / В. И. Новикова, Н. Д. Титова, Г. Я. Хулуп. – Минск, 2011. – 3 с.
233. Новикова, Н. Д. IgE-зависимые и IgE-независимые аллергические реакции при бронхиальной астме у детей / Н. Д. Новикова // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2003. – № 3. – С. 101–107.
234. Новикова, Н. Д. Грибковая бронхиальная астма у детей / Н. Д. Новикова // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2004. – № 1. – С. 43–48.
235. Охотникова, Е. Н. Современные рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы у детей в свете последнего международного консенсуса ICON и обновленного украинского протокола / Е. Н. Охотникова // Здоров'я України. Педіатрія. – 2013. – № 1 (24). – С. 23–25.
236. Охотникова, Е. Н. Современные рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы у детей в свете последнего международного консенсуса ICON и обновленного украинского протокола. Продолжение. / Е. Н. Охотникова // Здоров'я України. Педіатрія. – 2013. – № 22. – С. 44–46.
237. Патогенетическое значение IL-4, IL-5, TGF- β 1, TGF- β 2 при аллергических бронхолегочных заболеваниях у детей с грибковой сенсibilизацией / Т. А. Миненкова [и др.] // Актуальные вопросы охраны материнства и детства на современном этапе : материалы I съезда педиатров Дальнего Востока. – Хабаровск, 2010. – С. 198–200.
238. Подходы к диетотерапии пищевой аллергии у детей раннего возраста / Н. Н. Таран [и др.] // Вопросы практической педиатрии. – 2011. – Т. 8, №3. – С. 79–83.
239. Полиморфизм генов цитокинов (IL4, IL10) и особенности иммунного реагирования в зависимости от уровня контроля над

течением атопической бронхиальной астмы у детей / М. В. Смольникова [и др.] // Рос. аллерг. журн. – 2013. – № 2. – С. 23–28.

240. Соболенко, Т. М. Гиперчувствительность бронхов к аллергену домашней пыли у больных бронхиальной астмой / Соболенко Т.М., Выхристенко Л.Р. // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2011. – № 3. – С. 101–108.

241. Состояния желудочно-кишечного тракта у детей с бронхиальной астмой (Методические рекомендации) / Г. Ш. Маймеровой [и др.]. – Бишкек, 2012. – 19 с.

242. Титова, Н. Д. Аллергия, атопия, IgE-антитела и концепция аллергенной сети / Н. Д. Титова // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2011. – № 4. – С. 39–47.

243. Титова, Н. Д. Антитела и клеточная сенсibilизация к грибковым аллергенам при бронхиальной астме у детей / Н. Д. Титова // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2005. – № 3. – С. 61–67.

244. Титова, Н. Д. Комплексная диагностика различных вариантов микогенной аллергии при бронхиальной астме / Н. Д. Титова // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2011. – № 3. – С. 101–108.

245. Титова, Н. Д. Определение спектра антител и сенсibilизации гранулоцитов к пищевым красителям у больных бронхиальной астмой / Н. Д. Титова, П. Д. Новиков // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2013. – № 2. – С. 47–54.

246. Титова, Н. Д. Роль аллергических реакций различных типов в патогенезе бронхиальной астмы у детей / Н. Д. Титова // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2007. – № 4. – С. 47–57.

247. Титова, Н. Д. Снижение уровня IgE-антител к аллергенам после аутосеротерапии у детей с аллергией / Н. Д. Титова, Е. Г. Асирян // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2011. – № 1. – С. 78–86.

248. Физические факторы в реабилитации детей с бронхиальной астмой / Н. А. Лян [и др.] // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2012. – № 6. – С. 47–53.

249. Фрейдин, М. Б. Генетические основы подверженности к бронхиальной астме / М. Б. Фрейдин // Молекулярно-биологические технологии в медицинской практике. – 2001. – С. 130–141.

250. Хаитов, Р. М. Иммунология : учебник / Р. М. Хаитов. – 2-е изд. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 528 с.

251. Чернуский, В. Г. Изменения показателей маркеров клеточного иммунитета у детей с различными формами бронхиальной

астмы / В. Г. Чернуский // Медицинские новости. – 2008. – № 16. – С. 83–86.

252. Чернуский, В. Г. Иммунологические подходы к диагностике бронхиальной астмы у детей / В. Г. Чернуский // Медицинская панорама. – 2008. – № 12. – С. 58–59.

253. Чернуский, В. Г. Особенности изменений гуморального звена иммунитета у детей, больных бронхиальной астмой / В. Г. Чернуский, А. Д. Морозова // Экспериментальная и клиническая медицина. – 2008. – № 1. – С. 110–114.

254. Чернуский, В. Г. Роль эндогенных факторов риска развития бронхиальной астмы у детей / В. Г. Чернуский, А. Д. Морозова // Экспериментальная и клиническая медицина. – 2007. – № 2. – С. 115–118.

255. Черняк, Б. А. Клинико-функциональные особенности эволюции бронхиальной астмы у молодых пациентов, болеющих с детского возраста / Б. А. Черняк, А. Ф. Иванов // Сиб. мед. журн. – 2013. – Т. 121, № 6. – С. 52–54.

256. Черняк, Б. А. Эозинофилы и аллергия / Б. А. Черняк, И. И. Воржева // Рос. аллергол. журн. – 2013. – № 4. – С. 3–12.

257. Эндотелиальная дисфункция у больных бронхиальной астмой / Е. А. Собко [и др.] // Рос. аллергол. журн. – 2013. – № 2. – С. 29–36.

258. Эффективность терапии ингаляционными глюкокортикостероидами детей с бронхиальной астмой / И. И. Балаболкин [и др.] // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2006. – № 3. – С. 66–74.

259. A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood / M. R. Sears [et al.] // N Engl J Med. – 2003. – № 349. – P. 1414–1422.

260. A study of skin sensitivity to various allergens by skin prick-test in patients of nasobronchial allergy / R. Prasad [et al.] // Lung India. – 2009. – Vol. 26, № 3. – P. 70–73.

261. Acute Allergen-Induced Airway Remodeling in Atopic Asthma / S. Phipps [et al.] // American journal of respiratory cell and molecular biology. – 2004. – Vol. 31. – P. 626–632.

262. Adulthood asthma after wheezing in infancy: a questionnaire study at 27 years of age / M. Ruotsalainen [et al.] // Allergy. – 2010. – № 65. – P. 503–509.

263. Agam, V. Anti IgE Therapy in Allergic Asthma and Allergic Rhinitis / V. Agam // Medicine Update. – 2012. – Vol. 22. – P. 370–377.

264. Airway Inflammation in Childhood Asthma / A. Barbato [et al.] // American journal of respiratory and critical care medicine. – 2003. – Vol. 168. – P. 798–803.
265. Airway remodeling is present in children with asthma regardless of eosinophilic inflammation / S. Baraldo [et al.] // ERJ. – 2009. – Vol. 24. – P. 1098–1103.
266. Akdis, C. A. Global atlas of asthma / C. A. Akdis, I. Agache // European Academy of Allergy and Clinical Immunology, 2013. – 179 p.
267. Al-Haj, M. “Practical Tips” series SANUM Meridian Therapy bronchial asthma / M. Al-Haj. – Semmelweis-Institut GmbH, 2011. – 4 p.
268. An increased ratio of Th2/Treg cells in patients with moderate to severe asthma / Y.-H. Shi [et al.] // Chin Med J. – 2013. – Vol. 126, № 12. – P. 2248–2253.
269. Analysis of TGF-beta (1) gene polymorphisms in Hong Kong Chinese patients with asthma / J. C. Mak [et al.] // J Allergy Clin Immunol. – 2006. – № 117 (1). – P. 92–96.
270. Association between genetic variations of the transforming growth factor β receptor type III and asthma in a Korean population / H.-K. Kim [et al.] // Experimental and molecular medicine. – 2010. – Vol. 42, № 6. – P. 420–427.
271. Association of TGF- β 1, CD14, IL-4, IL-4R and ADAM33 gene polymorphisms with asthma severity in children and adolescents / I. C. J. de Faria [et al.] // J Pediatr (Rio J). – 2008. – № 84 (3). – P. 203–210.
272. Asthma in late adolescence-farm childhood is protective and the prevalence increase has levelled off / G. Wennergren [et al.] // Pediatr Allergy Immunol. – 2010. – № 21 – P. 806–813.
273. Asthma pathogenesis / S. T. Holgate [et al.] // Middleton's Allergy, Principles and Practice. – 2009. – P. 893–919.
274. Asthma prediction in school children; the value of combined IgE-antibodies and obstructive airways disease severity score / K. C. Lodrup Carlsen [et al.] // Allergy. – 2010. – № 65. – P. 1134–1140.
275. Atopic sensitization and the international variation of asthma symptom prevalence in children / G. Weinmayr [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2007. – Vol. 176, № 6. – P. 565–574.
276. Autologous Serum Skin Test and Autologous Whole Blood Injections to Patients with Chronic Urticaria: A Retrospective Analysis / J. Te-Peng Tseng [et al.] // Dermatol Sinica. – 2009. – P. 27–36.
277. Autologous serum therapy in chronic urticaria: old wine in a new bottle / A. K. Bajaj [et al.] // Indian J Dermatol Venereol Leprol. – 2008. – Vol. 74 (2). – P. 109–113.
278. Baky, A. A. Inflammation in asthma / A. A. Baky // Egypt J Pediatr Allergy Immunol. – 2003. – № 1 (1). – P. 68–70.

279. Barnes, P. J. The cytokine network in asthma and chronic obstructive pulmonary disease / P. J. Barnes // *The Journal of Clinical Investigation*. – 2008. – Vol. 118, № 11. – P. 3546–3556.

280. Basic mechanisms of development of airway structural changes in asthma / E. D. Fixman [et al.] // *Eur Respir J*. – 2007. – № 29. – P. 379–389.

281. Basophil activation test compared to skin prick test and fluorescence enzyme immunoassay for aeroallergen-specific Immunoglobulin-E / F. M Khan [et al.] // *Allergy, Asthma and Clinical Immunology*. – 2012. – Vol. 8, № 1. – P. 1–13.

282. Bergeron, C. Relationship between Asthma and Rhinitis: Epidemiologic, Pathophysiologic and Therapeutic Aspects / C. Bergeron, Q. Hamid // *Allergy, Asthma and Clinical Immunology*. – 2005. – Vol. 1, № 2. – P. 81–87.

283. Bijjiga, E. Interleukin 10 (IL-10) Regulatory Cytokine and its Clinical Consequences / E. Bijjiga, A. T. Martino // *J Clin Cell Immunol*. – 2013. – P. 1–6.

284. Boxall, C. The contribution of transforming growth factor- β and epidermal growth factor signalling to airway remodelling in chronic asthma / C. Boxall, S. T. Holgate, D. E. Davies // *Eur Respir J*. – 2006. – № 27. – P. 208–229.

285. Can bronchial asthma be classified based on the immunological status? / R. Mysore [et al.] // *Lung India*. – 2011. – Vol. 28, № 2. – P. 110–113.

286. Ceyhan, B. B. IL-2 and IL-10 levels in induced sputum and serum samples of asthmatics / B. B. Ceyhan, F. Y. Enc, S. Sahin // *J Invest Allergol Clin Immunol*. – 2004. – Vol. 14, № 1. – P. 80–85.

287. Changes in interleukin-17 and transforming growth factor β 1 levels in serum and bronchoalveolar lavage fluid and their clinical significance among children with asthma / K. Jiang [et al.] // *Transl Pediatr*. – 2013. – Vol. 2(4). – P. 154–159.

288. Cho, S. Clinical efficacy of autologous plasma therapy for atopic dermatitis / S. Cho // *Dermatology*. – 2014. – 228. – P. 71–77.

289. Classifying asthma severity in children: mismatch between symptoms, medication use, and lung function / L. B. Bacharier [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2004. – № 170. – P. 426–432.

290. Combination of allergens in specific immunotherapy for IgE mediated allergies / J. Susmita [et al.] // *Lung India*. – 2007. – № 24. – P. 3–5.

291. Combined effect of tumour necrosis factor- α and interleukin-13 polymorphisms on bronchial hyperresponsiveness in Korean

children with asthma / H. B. Kim [et al.] // Clin Exp Allergy. – 2008. – № 38 (5). – P. 774–780.

292. Comparison of the bronchodilatation produced by inhalation of ipratropium bromide and salbutamol sequentially and in fixed dose combination in stable bronchial asthma patients / A. Mohan [et al.] // Lung India. – 2006. – Vol. 23. – P. 138–142.

293. Correlation of plasma transforming growth factor beta 1 with asthma control test / E. Ozyilmaz [et al.] // Allergy and Asthma Proceedings. – 2009. – № 30 (1). – P. 35–40.

294. Debbarman, P. Effectiveness of autologous serum therapy in patients of chronic urticaria: a randomized, single-blind, controlled trial / P. Debbarman // World Allergy Organ J. – 2013. – № 6. – P. 117.

295. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach / P. L. Brand [et al.] // Eur Respir J. – 2008. – № 32. – P. 1096–1110.

296. Deo, S. S. Role played by Th2 type cytokines in IgE mediated allergy and asthma / S. S. Deo, K. J. Mistry, A. M. Kakade // Lung India. – 2010. – Vol. 27, № 2. – P. 66–71.

297. Diagnosis and treatment of urticaria and angioedema: a worldwide perspective world allergy organization / M. Sanchez-Borges [et al.]. – 2012. – Vol. 5. – P. 125–147.

298. Discriminative properties of two predictive indices for asthma diagnosis in a sample of preschoolers with recurrent wheezing / C. E. Rodriguez-Martinez [et al.] // Pediatr Pulmonol. – 2011. – № 46. – P. 1175–1181.

299. Duration of postviral airway hyperresponsiveness in children with asthma: effect of atopy / P. Xepapadaki [et al.] // J Allergy Clin Immunol. – 2005. – № 116. – P. 299–304.

300. Early life environmental control: effect on symptoms, sensitization, and lung function at age 3 years / A. Woodcock [et al.] // Am J Respir Crit Care Med. – 2004. – № 170. – P. 433–439.

301. Effect of TGFβ1 and TIMP2 on Disease Activity in Asthma and COPD Iran / M. Ghanei [et al.] // J Allergy Asthma Immunol. – 2010. – № 9 (2). – P. 79–86.

302. Effect of Transforming Growth Factor-Receptor I Kinase Inhibitor 2,4-Disubstituted Pteridine (SD-208) in Chronic Allergic Airway Inflammation and Remodeling / S. Y. Leung [et al.] // The journal of pharmacology and experimental therapeutics. – 2006. – Vol. 319, № 2. – P. 586–594

303. Encasing bedding in covers made of microfine fibers reduces exposure to house mite allergens and improves disease management in adult

atopic asthmatics / N. Tsurikisawa [et al.] // *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*. – 2013. – Vol. 9, № 44. – P. 1–10.

304. Ernst, E. Alternative therapies for asthma: are patients at risk ? / E. Ernst, P. Posadzki // *Clinical Medicine*. – 2012. – Vol. 12, № 5. – P. 427–429.

305. Ernst, E. Complementary medicine. The evidence so far complementary medicine / E. Ernst. – Peninsula Medical School Universities of Exeter & Plymouth, 2011. – 163 p.

306. Evaluation of serum immunoglobulin E levels in bronchial asthma / T. Sandeep [et al.] // *Lung India*. – 2010. – Vol. 27, № 3. – P. 138–140.

307. Faoud, T. Ishmael The Inflammatory Response in the Pathogenesis of Asthma / T. Faoud // *JAOA. Supplement 7 (The Whole Patient)*. – 2011. – Vol. 111, № 11. – P. 11–17.

308. Growth of preschool children at high risk for asthma 2 years after discontinuation of fluticasone / T. W. Guilbert [et al.] // *J Allergy Clin Immunol*. – 2011. – № 128. – P. 956–963.

309. Guideline on the treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) / J. Ring [et al.] // *European Dermatology Forum*, 2014. – 88 p.

310. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis). Part II / J. Ring [et al.] // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. – 2012. – № 26. – P. 1176–1193.

311. Gupta, P. R. Prevalence and risk factors for bronchial asthma in adults in jaipur district of rajasthan (India) / P. R. Gupta, D. K. Mangal // *Lung India*. – 2006. – Vol. 23. – P. 53–58.

312. Hamid, Q. Physiologic Basis of Respiratory Disease / Q. Hamid, J. Shannon, J. Martin. – PMPH-USA, 2005. – 793 p.

313. Hawrylowicz, C. M. Potential role of interleukin-10-secreting regulatory T cells in allergy and asthma nature reviews / C. M. Hawrylowicz, A. O'Garra // *IMMUNOLOGY*. – 2005. – Vol. 5. – P. 271–283.

314. Hawrylowicz, C. M. Regulatory T cells and IL-10 in allergic inflammation / C. M. Hawrylowicz // *JEM*. – 2005. – Vol. 202, № 11. – P. 1459–1463.

315. Holgate, S. The anti-inflammatory effects of omalizumab confirm the central role of IgE in allergic inflammation / S. Holgate // *J Allergy Clin Immunol*. – 2005. – P. 459–465.

316. Identification and association of TGFβ-1 expression in patients with asthma in a Polish population - Lodz metropolitan area study / M. Panek [et al.] // *Int J Biochem Mol Biol*. – 2013. – № 4 (1). – P. 67–74.

317. Ige, O. M. Atopy is a risk factor for adult asthma in urban community of Southwestern Nigeria / O. M. Ige, A. G. Falade, O. G. Arinola // *Lung India*. – 2012. – Vol. 29, № 2. – P. 114–119.

318. IL-10 and IL-12 in Children with Asthma and Their Importance in Asthma Development / Y.-L. Zhang [et al.] // PLOS ONE. – 2013. – Vol. 8, № 5. – P. 1–9.

319. IL-10 is necessary for the expression of airway hyperresponsiveness but not pulmonary inflammation after allergic sensitization / M. J. Makela [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. – 2000. – Vol. 97, № 11. – P. 6007–6012.

320. Immunobiology of asthma / Q. Hamid [et al.] // Annu Rev Physiol. – 2009. – № 71. – P. 489–507.

321. Immunologic principles of allergic disease / M. Aeverbeck [et al.] // J. Dtsch Dermatol. Ges. – 2007. – Vol. 5, № 11. – P. 1015–1028.

322. Immunopathogenesis of bronchial asthma / M. Buc [et al.] // Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz). – 2009. – Vol. 57. – P. 331–344.

323. Immunopathology of allergic airway inflammation / P. Christodoulopoulos [et al.] // Middletons's Allergy, Principles & Practice. – 2003. – P. 501–514.

324. Importance of IL-10 and IL-17 cytokines in human asthma as studied by ELISPOT / S. D. Sudha [et al.] // Int J Med Biomed Res. – 2013. – Vol. 2, № 2. – P. 103–112.

325. Induction of Prolonged Asthma Tolerance by IL-10-Differentiated Dendritic Cells: Differential Impact on Airway Hyperresponsiveness and the Th2 Immunoinflammatory Response / A. Nayyar [et al.] // J Immunol. – 2012. – № 189. – P. 72–79.

326. Intermittent inhaled corticosteroids in infants with episodic wheezing / H. Bisgaard [et al.] // N Engl J Med. – 2006. – № 354. – P. 1998–2005.

327. International consensus on (ICON) pediatric asthma / N. G. Papadopoulos [et al.] // Allergy. – 2012. – Vol. 67. – P. 976–997.

328. Japanese guideline for childhood asthma / T. Nishimuta [et al.] // Allergol Int. – 2011. – № 60. – P. 147–169.

329. Jeffery, P. K. Remodeling and inflammation of bronchi in asthma and chronic obstructive pulmonary disease / P. K. Jeffery // Proc. Am. Thorac. Soc. – 2004. – Vol. 1. – P. 176–183.

330. Josefowicz, S. Z. Regulatory T cells: mechanisms of differentiation and function / S. Z. Josefowicz, L. F. Lu, A. Rudensky // Annu. Rev. Immunol. – 2012. – Vol. 30. – P. 531–564.

331. Kopp, M. V. Role of immunomodulators in allergen-specific immunotherapy / M. V. Kopp // Allergy. – 2011. – № 66. – P. 792–797.

332. Korn, S. Monitoring free serum IgE in severe asthma patients treated with omalizumab / S. Korn // Respiratory Medicine. – 2012. – P. 1–7.

333. Koshak, E. A. Skin Test Reactivity to Indoor Allergens Correlates with Asthma Severity in Jeddah, Saudi Arabia / E. A. Koshak //

Allergy, Asthma, and Clinical Immunology. – 2006. – Vol. 2, № 1. – P. 11–19.

334. Larche, M. The role of T lymphocytes in the pathogenesis of asthma / M. Larche, D. S. Robinson, A. B. Kay // J. Allergy Clin. Immunol. – 2003. – Vol. 111. – P. 450–463.

335. Local and systemic immunological parameters associated with remission of asthma symptoms in children / S. Wasserman [et al.] // Allergy, Asthma & Clinical Immunology. – 2012. – Vol. 8, № 16. – P. 1–14.

336. Long-term budesonide or nedocromil treatment, once discontinued, does not alter the course of mild to moderate asthma in children and adolescents / R. C. Strunk [et al.] // J Pediatr. – 2009. – № 154. – P. 682–687.

337. Long-term studies of the natural history of asthma in childhood / H. Bisgaard [et al.] // J Allergy Clin Immunol. – 2010. – № 126. – P. 187–197.

338. Lung function, airway remodelling and inflammation in symptomatic infants: outcome at 3 years / K. Malmstrom [et al.] // Thorax. – 2011. – № 66. – P. 157–162.

339. Mahajan, S. Role of Cytokines in Pathophysiology of Asthma / S. Mahajan, A. A. Mehta // Iranian journal of pharmacology & therapeutics. – 2006. – № 5. – P. 1–14.

340. Makinde, T. The regulatory role of TGF-beta in airway remodeling in asthma / T. Makinde, R. F. Murphy, D. K. Agrawal // Immunol Cell Biol. – 2007. – № 85 (5). – P. 348–356.

341. Management of atopic dermatitis in adolescents and adults in South Africa / S. Werner [et al.] // SAMJ. – 2008. – Vol. 98, № 4. – P. 303–320.

342. Maria, G. B. Regulation of inflammatory cell functions by corticosteroids / G. B. Maria // Proc. Am. Thorac. Soc. – 2004. – № 1. – P. 207–214.

343. Markers of eosinophilic and neutrophilic inflammation in bronchoalveolar lavage of asthmatic and atopic children / D. Snijders [et al.] // Allergy. – 2010. – № 65. – P. 978–985.

344. Martinovic, M. News in the pathophysiology of asthma / M. Martinovic // Vojnosanit Pregl. – 2013. – № 70 (8). – P. 768–772.

345. McGee, H. S. Naturally occurring and inducible T-regulatory cells modulating immune response in allergic asthma / H. S. McGee, D. K. Agrawal // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2009. – Vol. 180. – P. 211–225.

346. Minton, K. Allergy and asthma: what 'drives' IL-4 versus IL-13 signalling? / K. Minton // Nature Rev. Immunol. – 2008. – Vol. 8. – P. 166–167.

347. Moqbel, R. Allergy, Asthma, and Inflammation: Which Inflammatory Cell Type Is More Important? / R. Moqbel, S. O. Odemuyiwa // Allergy, Asthma, and Clinical Immunology. – 2008. – Vol. 4, № 4. – P. 150–156.

348. Multiple-allergen and single-allergen immunotherapy strategies in polysensitized patients: looking at the published evidence / M. A. Calderon [et al.] // J Allergy Clin Immunol. – 2012. – № 129. – P. 929–934.

349. Nieters, A. Association of polymorphisms in Th1, Th2 cytokine genes with hayfever and atopy in a subsample of EPIC-Heidelberg / A. Nieters, J. Linseisen, N. Becker // Clin Exp Allergy. – 2004. – Vol. 34, № 3. – P. 346–353.

350. Pathophysiology of bronchial smooth muscle remodelling in asthma / I. Bara [et al.] // Eur Respir J. – 2010. – Vol. 36. – P. 1174–1184.

351. Patil, S. Autologous Serum Therapy in Chronic Urticaria / S. Patil, N. Sharma, K. Godse // Indian J Dermatol. – 2013. – Vol. 58 (3). – P. 225–226.

352. Pedersen, S. Preschool asthma - not so easy to diagnose / S. Pedersen // Prim Care Respir J. – 2007. – № 16. – P. 4–6.

353. Pediatric severe asthma is characterized by eosinophilia and remodeling without Th2 cytokines / C. J. Bossley [et al.] // J Allergy Clin Immunol. – 2012. – № 129. – P. 974–982.

354. Perennial allergen sensitization early in life and chronic asthma in children: a birth cohort study / S. Illi [et al.] // Lancet – 2006. – № 368. – P. 763–770.

355. Porto Neto, A. C. Prevalence and Severity of Asthma, Rhinitis, and Atopic Eczema in 13- to 14-Year-Old Schoolchildren from Southern Brazil / A. C. Porto Neto, R. D'Agostini Annes, N. M. Wolff // Allergy, Asthma, and Clinical Immunology. – 2006. – Vol. 2, № 1. – P. 3–10.

356. Predictors of remitting, periodic, and persistent childhood asthma / R. A. Covar [et al.] // J Allergy Clin Immunol. – 2010. – № 125. – P. 359–366.

357. Prevention of new sensitizations in asthmatic children monosensitized to house dust mite by specific immunotherapy. A six-year follow-up study / G. B. Pajno [et al.] // Clin Exp Allergy. – 2001. – № 31. – P. 1392–1397.

358. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of autologous blood therapy for atopic dermatitis / M. Pittler [et al.] // Br J Dermatol. – 2003. – Vol. 148 (2). – P. 307–313.

359. Role of Transforming Growth Factor- β in Airway Remodeling in Asthma / R. Halwani [et al.] // American journal of respiratory cell and molecular biology. – 2011. – Vol. 44. – P. 127–133.

360. Role played by Th2 type cytokines in IgE mediated allergy and asthma / S. S. Deo [et al.] // Lung India. – 2010. – Vol. 27, № 2. – P. 66–71.
361. Scherf, W. Reduced expression of transforming growth factor b1 exacerbates pathology in an experimental asthma model / W. Scherf, S. Burdach, G. Hansen // Eur. J. Immunol. – 2005. – № 35. – P. 198–206.
362. Secondary prevention of asthma by the use of Inhaled Fluticasone propionate in Wheezy INfants (IFWIN): double-blind, randomised, controlled study / C. S. Murray [et al.] // Lancet. – 2006. – № 368. – P. 754–762.
363. Serum interleukins 6 and 8 in mild and severe asthmatic patients, is it difference? / G. Javad [et al.] // Caspian J Intern Med. – 2011. – Vol. 2, № 2. – P. 226–228.
364. Serum TGF-beta1 in atopic asthma / W. Manuyakorn [et al.] // Asian Pac J Allergy Immunol. – 2008. – № 26 (4). – P. 185–189.
365. Serum transforming growth factor-beta1 in asthmatic children / Z. A. El-Sayed [et al.] // Egypt J Pediatr Allergy Immunol. – 2004. – № 2 (1). – P. 46–51.
366. Serum Transforming Growth Factor- β (TGF- β), Matrix Metalloproteinase-2 (MMP-2), Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) and Tissue Inhibitors of Metalloproteinase (TIMP-1) Levels in Childhood Asthma / F. Dogu [et al.] // Turk J Med Sci. – 2008. – № 38 (5). – P. 415–419.
367. Shokry, D. Plasma transforming growth factor beta-1 in asthmatic children: a novel look! / D. Shokry, M. Soliman // Egyptian Journal of Bronchology. – 2012. – Vol. 6, № 2. – P. 104–110.
368. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study / L. Jacobsen [et al.] // Allergy. – 2007. – № 62. – P. 943–948.
369. Sputum Levels of Transforming Growth Factor- β 1 in Asthma: Relation to Clinical and Computed Tomography Findings / M. Yamaguchi [et al.] // J Investig Allergol Clin Immunol. – 2008. – Vol. 18, № 3. – P. 202–206.
370. Staubach, P. Autologous whole blood injections to patients with chronic urticaria and a positive autologous serum skin test: a placebo-controlled trial / P. Staubach [et al.] // Dermatology. – 2006. – 212. – P. 150–159.
371. Systematic review and economic analysis of the comparative effectiveness of different inhaled corticosteroids and their usage with long-acting beta-2 agonists for the treatment of chronic asthma in children under the age of 12 years / C. Main [et al.] // Health Technology Assessment. – 2008. – Vol. 12, № 20. – P. 175.

372. TGF- β Isoform Specific Regulation of Airway Inflammation and Remodelling in a Murine Model of Asthma / E. Stephen [et al.] // PLoS ONE. – 2010. – Vol. 5, № 3. – P. 1–11.

373. The -308 G/A polymorphism in TNF- α gene is associated with asthma risk: an update by meta-analysis / Y. Zhang [et al.] // J Clin Immunol. – 2011. – № 31 (2). – P. 174–185.

374. The Canadian Childhood Asthma Primary Prevention Study: outcomes at 7 years of age / M. Chan-Yeung [et al.] // J Allergy Clin Immunol. – 2005. – № 116. – P. 49–55.

375. The effect of CD14 C159T polymorphism on in vitro IgE synthesis and cytokine production by PBMC from children with asthma / C. Sackesen [et al.] // Allergy. – 2011. – № 66. – P. 48–57.

376. The effect of immunotherapy with gynandropsis gynandra pollen in atopic asthma patients / S. Latha G // Lung India. – 2007. – № 24. – P. 124–127.

377. The Financial Burden of Asthma: A Nationwide Comprehensive Survey Conducted in the Republic of Korea / C. Kim [et al.] // Allergy Asthma Immunol Res. – 2011. – Vol. 3, №1. – P. 34–38.

378. The Impact of Parents' Medication Beliefs on Asthma Management / K. M. Conn // PEDIATRICS. – 2007. – Vol. 120, № 3. – P. 521–526.

379. The management of the allergic child at school: EAACI/GA2LEN Task Force on the allergic child at school / A. Muraro [et al.] // Allergy. – 2010. – № 65. – P. 681–689.

380. The mechanisms, diagnosis, and management of severe asthma in adults / S. T. Holgate [et al.] // Lancet. – 2006. – 368. – P. 780–793.

381. The Role of Cytokines in Atopic Asthma / M. Finiasz [et al.] // Current Medicinal Chemistry. – 2011. – № 18. – P. 1476–1487.

382. T-Helper 1 Cell/T-Helper 2 Cell Balance with Anti Inflammatory Therapy in Partly Controlled Asthmatic Children / G. A. N. Yamamah [et al.] // Journal of Life Sciences. – 2012. – № 6. – P. 1206–1213.

383. Total serum IgE levels in a large cohort of patients with severe or difficult-to-treat asthma / L. Borish [et al.] // Ann Allergy Asthma Immunol. – 2005. – Vol. 95. – P. 247–253.

384. Transforming growth factor-1 C-509T polymorphism, oxidant stress, and early-onset childhood asthma / M. T. Salam [et al.] // Am J Respir Crit Care Med. – 2007. – № 176 (12). – P. 1192–1199.

385. Transforming Growth Factor- β 1 Suppresses Airway Hyperresponsiveness in Allergic Airway Disease / J. F. Alcorn [et al.] // Am J Respir Crit Care Med. – 2007. – Vol. 176. – P. 974–982.

386. Tryptase Activates TGF-1 in Human Airway Smooth Muscle Cells via Direct Proteolysis / A. L. Tatler [et al.] // Biochemical and Biophysical Research Communications. – 2008. – № 370 (2). – P. 239–242.

387. Tsurikisawa, N. Encasing bedding in covers made of microfine fibers reduces exposure to house mite allergens and improves disease management in adult atopic asthmatics / N. Tsurikisawa // Allergy, Asthma and Clinical Immunology. – 2013. – Vol. 9, №44. – P. 1–10.

388. Tumor necrosis factor-alpha and transforming growth factor-beta 1 polymorphisms in bronchial asthma / A. Kumar [et al.] // Indian J Med Sci. – 2008. – № 62 (8). – P. 323–330.

389. Twelve-year survey of fatal reactions to allergen injections and skin testing: 1990-2001 / D. I. Bernstein [et al.] // Allergy Clin Immunol. – 2004. – № 113. – P. 1129–1136.

390. We call for iCAALL: International Collaboration in Asthma, Allergy and Immunology / J. Lotvall [et al.] // Allergy. – 2012. – № 67. – P. 449–450.

391. Werthmann, K. The SANUM Therapy prescription book published by Semmelweis-Verlag / K. Werthmann. – Germany, 2002. – 180 p.

392. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) / N. Pearce [et al.] // Thorax. – 2007. – № 62. – P. 758–766.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

Приложение 3
к приказу
Министерства здравоохранения
Республики Беларусь
5.07.2012 №768

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ диагностики и лечения астмы

ГЛАВА 1 ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Настоящий клинический протокол диагностики и лечения астмы предназначен для оказания медицинской помощи населению в амбулаторных и стационарных условиях районных, областных и республиканских организаций здравоохранения Республики Беларусь.

Астма – это хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, в патогенезе которого принимают участие многие клетки, сопровождающееся гиперреактивностью дыхательных путей с эпизодами свистящих хрипов, кашля, одышки и чувства стеснения в груди. Эти эпизоды обычно связаны с распространенной, но изменчивой по своей выраженности бронхообструкцией, которая часто обратима (спонтанно или под влиянием терапии).

Возрастная категория: взрослое население Республики Беларусь.

Наименование нозологической формы заболевания:

(шифр по МКБ-10):

Астма (J 45):

астма с преобладанием аллергического компонента (J45.0)

неаллергическая астма (J45.1);

смешанная астма (J45.8);

астма неуточненная (J45.9).

Астматический статус [status asthmaticus] (J46).

Использование классификации астмы в зависимости от наличия определенных сенсibilизирующих агентов затруднено в случаях с трудновываемыми аллергенами.

Среди факторов, влияющих на возникновение астмы, выделяют внутренние (генетические) и внешние (окружающей среды). Внутренние (генетические) факторы: гены, предрасполагающие к

атопии и гены, предрасполагающие к бронхиальной гиперреактивности, ожирение, пол. Внешние факторы: аллергены (помещений, домашних животных), инфекции (главным образом, вирусные), профессиональные сенсибилизаторы, курение табака, загрязнение воздуха внутри и снаружи помещений, питание.

Основной признак астмы – воспаление дыхательных путей. Самый частый симптом, выявляемый при физикальном обследовании, – свистящие хрипы при аускультации. В основе патофизиологии астмы лежит эпизодически возникающая чаще обратимая бронхиальная обструкция, для которой характерно ограничение скорости воздушного потока на выдохе. Ведущий морфологический признак – воспаление слизистой со структурными изменениями до стадии ремоделирования бронхиальных путей. Существуют различные методы оценки степени бронхиальной обструкции, но из них только два используются повсеместно: спирометрия с определением объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (далее – ОФВ₁) и форсированной жизненной емкости легких (далее – ФЖЕЛ); пикфлоуметрия – измерение пиковой скорости выдоха (далее – ПСВ). Пиковая скорость выдоха измеряется с помощью пикфлоуметра и является важным методом диагностики и оценки эффективности терапии астмы. Обратимость бронхиальной обструкции – это быстрое увеличение ОФВ₁ (или ПСВ), выявляемое через 10-15 минут после ингаляции бронхолитического лекарственного средства – β_2 -агониста короткого действия (200–400 мкг салбутамола) или более медленное улучшение функции легких, развивающееся через несколько дней или недель после назначения адекватной поддерживающей терапии, в частности, ингаляционных глюкокортикоидов. Термином «вариабельность» обозначают колебания выраженности симптомов и показателей функции легких в течение определенного времени. Вариабельность симптомов и показателей функции легких может отмечаться в течение 1 сут (в таком случае говорят о суточной вариабельности), нескольких дней, месяцев или носить сезонный характер. Установление вариабельности симптомов и показателей функции легких является важным компонентом диагностики астмы. Общепринятым критерием диагностики астмы служит прирост ОФВ₁ $\geq 12\%$ от должной величины (или ≥ 200 мл) по сравнению со значением до ингаляции бронхолитика.

Выявление аллергии (подтвержденной с помощью кожных проб или определения специфических IgE в сыворотке крови) может помочь в установлении факторов риска, вызывающих симптомы астмы у конкретных пациентов.

Для определения объемов терапевтических мероприятий астмы классифицируют по степени тяжести в начале болезни и по степени контроля над заболеванием – в процессе его развития и течения.

Классификация астмы по степени тяжести: интермиттирующая астма – симптомы реже 1 раза в неделю, ночные – не чаще 2 раз в месяц, обострения кратковременные, ОФВ₁ больше или равно 80%, вариабельность ПСВ меньше 20%; легкая персистирующая астма – симптомы чаще 1 раза в неделю, ночные – чаще 2 раз в месяц, обострения нарушают физическую активность и сон, ОФВ₁ больше или равно 80%, вариабельность ПСВ меньше 30%; среднетяжелая персистирующая астма – симптомы ежедневно, ночные – чаще 1 раза в неделю, обострения нарушают физическую активность и сон, ОФВ₁ – 60-80%, вариабельность ПСВ – 30%, требуется ежедневный прием β_2 -агонистов короткого действия; тяжелая персистирующая астма – симптомы ежедневно, частые ночные симптомы, обострения нарушают физическую активность и сон, ОФВ₁ меньше 60%, вариабельность ПСВ больше 30%, ограничение физической активности, ежедневный прием β_2 -агонистов короткого действия.

Таким образом, при впервые вынесенном диагнозе астмы указывается степень тяжести болезни и назначается соответствующий степени тяжести объем лечебных мероприятий, составляющих основу базисной терапии. В последующем во врачебной практике рекомендуется также использовать классификацию, основанную на оценке степени контроля астмы: контролируемая, частично контролируемая и неконтролируемая. Это отражает понимание того, что тяжесть астмы зависит не только от тяжести течения самого заболевания, но и от степени восприимчивости к назначенному лечению, что является индивидуальной особенностью течения астмы у конкретного пациента и может варьировать в течение месяца или года.

Контролируемая астма характеризуется полным отсутствием всех проявлений болезни и нормальным уровнем спирометрии. У пациентов с длительно сохраняющимся контролируемым течением астмы (не менее 3-х месяцев) можно рассматривать вопрос об уменьшении объема базисной терапии.

Частично контролируемая астма отличается наличием ограниченного числа симптомов. Терапевтическая тактика при данном уровне контроля неоднозначна и зависит от выбора врача: представляется возможным либо увеличить объем терапии в ожидании более полного контроля над заболеванием, либо остаться на прежней базисной терапии.

Неконтролируемая астма: наличие 3-х или более признаков частично контролируемой астмы и/или 1 эпизода обострения в течение любой недели (согласно новой редакции GINA, неделя с обострением – это неделя неконтролируемой астмы). В свою очередь, неконтролируемое течение астмы на протяжении недели рассматривается как обострение и требует лечения по правилам терапии

обострений астмы. При неконтролируемой астме увеличение дозовой терапии является обязательным (таблица 1).

Таблица 1 - Рассчитанные эквивалентные суточные дозы ингаляционных глюкокортикоидов (в мкг) у взрослых

Препараты	Низкая доза	Средняя доза	Высокая доза
Беклометазон	200 - 500	больше 500 - 1000	больше 1000 – 2000
Будесонид	200- 400	больше 400 - 800	больше 800 – 1600
Флутиказон	100 -250	больше 250 - 500	больше 500 – 1000
Циклесонид	80 - 160	больше 160 - 320	больше 320 – 1280

В зависимости от текущего уровня контроля над астмой каждому пациенту назначается медикаментозное лечение, соответствующее одной из пяти «ступеней терапии»: от применения только лишь короткодействующих β_2 -агонистов (ступень 1), с постепенным переходом от монотерапии низкими дозами ингаляционных глюкокортикоидов к более высоким дозам или комбинации низких-средних доз ингаляционных глюкокортикоидов с длительнодействующими β_2 -агонистами или антагонистами лейкотриеновых рецепторов (ступень 2-3) до использования высоких доз ингаляционных глюкокортикоидов в сочетании с β_2 -агонистами длительного действия, антагонистами лейкотриеновых рецепторов, пролонгированными метилксантинами (ступень 4) и, при необходимости, добавления к терапии глюкокортикоидов для приема внутрь, блокаторов IgE (ступень 5). В процессе лечения проводится непрерывная оценка и коррекция терапии на основе изменений уровня контроля над астмой.

Ступень 1: препарат неотложной помощи по потребности, данная ступень предназначена только для пациентов, не получавших поддерживающей терапии и эпизодически испытывающих кратковременные (до нескольких часов) симптомы астмы. Для большинства пациентов рекомендуемыми препаратами неотложной помощи на ступени 1 являются ингаляционные β_2 -агонисты короткого действия. Альтернативными средствами являются ингаляционные

антихолинергические препараты, пероральные β_2 -агонисты короткого действия или теофиллин короткого действия, хотя для этих препаратов характерно более медленное начало действия и более высокий риск побочных эффектов

Ступень 2: препарат неотложной помощи плюс один препарат для контроля течения заболевания.

В качестве начальной поддерживающей терапии астмы у пациентов любого возраста на ступени 2 рекомендуются ингаляционные глюкокортикоиды в низкой дозе. Альтернативными средствами для контроля астмы являются антагонисты лейкотриеновых рецепторов. Теофиллин замедленного высвобождения обладает только слабым противовоспалительным действием и невысокой эффективностью в качестве поддерживающей терапии, кроме того, он часто сопровождается развитием побочных эффектов различной выраженности – от легкой до тяжелой. Кромоны (недокромил натрия и кромогликат натрия) обладают сравнительно низкой эффективностью, хотя отличаются высокой безопасностью.

Ступень 3: препарат неотложной помощи плюс один или два препарата для контроля течения заболевания. На ступени 3 взрослым и подросткам рекомендуется назначать комбинацию ингаляционных глюкокортикоидов с ингаляционным β_2 -агонистом длительного действия при неэффективности монотерапии оптимальными дозами ингаляционных глюкокортикоидов. Больным любого возраста, получающим средние или высокие дозы ингаляционных глюкокортикоидов с помощью дозирующего аэрозольного ингалятора, рекомендовано применение спейсера для улучшения доставки препарата в дыхательные пути, снижения орофарингеальных побочных действий и уменьшения системной абсорбции препарата. Еще одним вариантом терапии на ступени 3 является комбинация ингаляционных глюкокортикоидов с антагонистами лейкотриеновых рецепторов (монтелукаст), возможно назначение низкой дозы теофиллина замедленного высвобождения.

Ступень 4: препарат неотложной помощи плюс два или более препаратов для контроля течения заболевания. Выбор препаратов на ступени 4 зависит от предшествующих назначений на ступенях 2 и 3. На ступени 4 предпочтительно применение комбинации ингаляционных глюкокортикоидов в средней или высокой дозе с ингаляционным β_2 -агонистом длительного действия.

Однако у большинства пациентов увеличение дозы ингаляционных глюкокортикоидов от средней до высокой обеспечивает лишь сравнительно небольшое увеличение эффекта, и применение высоких доз рекомендовано только в качестве пробной терапии длительностью 3-6 месяцев, когда контроль над астмой не

достигается с помощью комбинации ингаляционных глюкокортикоидов в средней дозе и β_2 -агониста и/или третьего препарата для поддерживающей терапии (например, антагониста лейкотриеновых рецепторов или теофиллина замедленного высвобождения). Длительное применение высоких доз ингаляционных глюкокортикоидов сопровождается повышенным риском развития побочных эффектов. При назначении средних или высоких доз ингаляционных глюкокортикоидов кратность приема должна составлять не менее 2 раз в сутки. Данной категории пациентов предпочтительно назначение экстрамелкодисперсных ингаляторов, что позволяет использовать меньшие эффективные терапевтические дозы ингаляционных глюкокортикостероидов.

Ступень 5: препарат неотложной помощи плюс дополнительные варианты применения средств для контроля течения заболевания (как при ступени 4 + глюкокортикоиды внутрь или в/в; или + блокаторы IgE при тяжелой атопической астме с гиперIgE-емией). Добавление перорального глюкокортикоида к другим препаратам поддерживающей терапии может увеличивать эффект лечения, но сопровождается тяжелыми нежелательными явлениями и должно рассматриваться как вариант лечения только у пациентов с тяжелой неконтролируемой астмой на фоне терапии, соответствующей ступени 4, при наличии у пациента ежедневных симптомов, ограничивающих активность, и частых обострений. Пациента необходимо предупредить о риске развития побочных эффектов; также необходимо рассмотреть возможность всех других альтернатив терапии.

Частота визитов к врачу и оценки уровня контроля зависит от исходной тяжести заболевания у конкретного пациента, а также от того, насколько пациент обучен мерам самоконтроля и убежден в важности своих действий для поддержания контроля над астмой. Пациенты посещают врача через 1-3 месяца после первичного визита, затем каждые 3 месяца.

При контроле астмы на поддерживающей терапии возможно уменьшение объема лечения после подробного обсуждения возможных последствий снижения доз, включая возобновление симптомов и увеличение риска развития обострений. При монотерапии ингаляционными глюкокортикоидами в средних или высоких дозах следует предпринять снижение дозы препарата на 50% с трехмесячными интервалами. Если контроль над заболеванием был достигнут на фоне монотерапии низкими дозами ингаляционных глюкокортикоидов, у большинства пациентов возможен переход на однократный прием препаратов. Если контроль над астмой достигнут на фоне терапии комбинацией ингаляционных глюкокортикоидов и β_2 -агониста длительного действия, предпочтительно начинать уменьшение

объема терапии со снижения дозы ингаляционных глюкокортикоидов примерно на 50% при продолжении терапии β_2 -агонистом длительного действия. Если контроль над астмой сохранится, следует продолжить снижение дозы ингаляционных глюкокортикоидов до низкой, на фоне которой возможно прекращение терапии β_2 -агонистом длительного действия. Альтернативным подходом является переход на однократное применение комбинированной терапии. Еще одной альтернативой может служить отмена β_2 -агониста длительного действия на более раннем этапе и замена комбинированной терапии монотерапией ингаляционными глюкокортикоидами в такой же дозе, какая содержалась в фиксированной комбинации. Прекращение поддерживающей терапии возможно, если контроль над астмой сохраняется при минимальной дозе препарата, контролирующего течение заболевания, и отсутствии рецидива симптомов в течение 1 года.

В том случае, если контроль над астмой не достигнут, следует перейти к терапии на ступень выше. Кроме того, неконтролируемое течение астмы на протяжении недели рассматривается как обострение и требует лечения по правилам терапии обострений астмы. У пациентов с подтвержденной атопической природой заболевания и уровнем сывороточного иммуноглобулина Е выше 30 МЕ/мл считается эффективным применение антител к иммуноглобулину Е (омализумаб*) в дополнение к другим препаратам поддерживающей терапии, что позволяет снизить дозу ингаляционных глюкокортикоидов, уменьшить частоту обострений астмы и улучшить качество жизни пациентов. В то же время увеличение дозы ингаляционных глюкокортикоидов в 4 раза сопоставимо по эффективности с коротким курсом системных глюкокортикоидов внутрь и может применяться у пациентов с неконтролируемым течением астмы.

Стандартная терапия обострения астмы – высокая доза β_2 -агониста с модификацией системы доставки (небулайзерная терапия) и короткий интенсивный курс высоких доз системных глюкокортикоидов (перорально или внутривенно). После купирования обострения астмы обычно назначают поддерживающую терапию в прежнем объеме, за исключением тех случаев, когда обострение развилось вследствие постепенного ухудшения контроля над заболеванием, что позволяет предположить хроническую «недолеченность» пациента. В таких случаях после проверки техники пользования ингалятором показано ступенчатое увеличение объема терапии (увеличение дозы или числа препаратов для контроля течения заболевания).

Весь цикл терапии применительно к длительной поддерживающей терапии астмы включает:

оценка уровня контроля над астмой;

лечение, направленное на достижение контроля;
мониторирование с целью поддержания контроля.

Обострения астмы (приступы астмы или острая астма) представляют собой эпизоды нарастающей одышки, кашля, свистящих хрипов, заложенности в грудной клетке или какой-либо комбинации перечисленных симптомов. Для обострения характерно снижение экспираторного воздушного потока (ОФВ₁ или ПСВ), которое можно измерить с помощью исследования функции внешнего дыхания. Основные мероприятия по лечению обострений включают повторные ингаляции бронхолитиков быстрого действия, раннее применение системных глюкокортикоидов, кислородотерапию. Целью лечения является как можно более быстрое устранение бронхиальной обструкции и гипоксемии и предотвращение дальнейших рецидивов. Тяжелые обострения являются опасными для жизни, их лечение должно проводиться под непосредственным врачебным наблюдением в стационаре, для большинства пациентов – в отделении интенсивной терапии и реанимации. Пациенты с высоким риском смерти, связанной с астмой, также требуют повышенного внимания и должны знать о необходимости обращения за медицинской помощью в самом начале обострения. К этой группе относятся: пациенты с угрожающими жизни обострениями, потребовавшими интубации и проведения ИВЛ; пациенты, госпитализированные или обращающиеся за неотложной помощью по поводу астмы в течение последнего года; пациенты, принимающие в настоящее время или недавно прекратившие прием пероральных глюкокортикоидов; лица, не получающие базисной терапии ингаляционными глюкокортикоидами; пациенты с повышенной потребностью в ингаляционных β_2 -агонистах быстрого действия, особенно нуждающиеся более чем в одном баллончике сальбутамола (или эквивалента) в месяц; пациенты с психическим заболеванием или с психосоциальными проблемами в анамнезе, включая употребление седативных препаратов; пациенты, не выполнявшие назначения врача. От степени тяжести обострения (таблица 2) будет зависеть объем терапии. Во время лечения следует регулярно оценивать критерии тяжести обострения.

Таблица 2 – Тяжесть обострения астмы

Критерии	Состояние пациента			
	Легкое	Среднетяжелое	Тяжелое	Остановка дыхания неизбежна
1	2	3	4	5
Одышка	при ходьбе	при разговоре	в покое	-
Речь (разговор)	предложениям и	фразами	словами	-
Уровень бодрствования	может быть возбужден	обычно возбужден	обычно возбужден	заторможен или спутанное сознание
Частота дыхания	увеличена	увеличена	часто больше 30 в минуту	-
Участие вспомогательных мышц в акте дыхания и западение надключичных ямок	обычно нет	обычно есть	обычно есть	парадоксальные движения грудной и брюшной стенок
Свистящие хрипы	умеренные, часто только при выдохе	громкие	обычно громкие	Отсутствуют
Пульс (в минуту)	меньше 100	100-120	больше 120	Брадикардия
Парадоксальный пульс	отсутствует меньше 10 мм рт. ст.	может иметься 10 -25 мм рт. ст.	часто имеется больше 25 мм рт. ст.	отсутствие позволяет предположить утомление дыхательной мускулатуры
ПСВ после первого введения бронхолитика в % от должного	больше 80%	около 60-80%	меньше 60% (меньше 100 л/мин) или	

значения			эффект длится меньше 2 часов	
PaO ₂ , мм рт. ст. (при дыхании воздухом) и/ или PaCO ₂ , мм рт. ст.	нормальное, анализ обычно не нужен меньше 45 мм рт.ст.	меньше 60 мм рт.ст меньше 45 мм рт.ст	меньше 60 мм рт.ст, возможен цианоз, больше 45 мм рт.ст., дыхатель- ная недоста- точность	
SaO ₂ , % (при дыхании воздухом)	больше 95%	91-95%	меньше 90%	

ГЛАВА 2

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Наимено- вание нозологическ их форм заболева-ний (шифр по МКБ-10)	Объемы оказания медицинской помощи					
	Диагностика			Лечение		
	обязательная	кратность	дополнительная (по показаниям)	необходимое	средняя длительность	Исход заболевания
1	2	3	4	5	6	7
Диагностика и лечение при оказании медицинской помощи в амбулаторных условиях						
Астма (J45), легкое обострение	Пикфлоуметрический контроль в процессе купирования обострения	С учетом недопустимо сти потери времени в период купирования приступа, при возможности каждые 1-2 часа		Легкое и среднетяжелое обострение астмы (свистящие хрипы при выдохе, пульс меньше 100 /мин., снижение пиковой скорости выдоха (далее-ПСВ) менее, чем на 20%, ночные пробуждения из-за астмы и повышенная потребность в β_2 -агонистах короткого действия. Оптимальный и экономичный метод – от 2 до 4 ингаляций β_2 -агониста - сальбутамола (100 мкг) мкг или фенотерола (100 мкг) каждые 20 мин в течение первого часа или комбинации ипратропия бромид/фенотерола 21/50мкг/доза в дозировочном аэрозольном ингаляторе (ДАИ) через спейсер. Возможно назначение ипратропия бромид/ фенотерола 1-2 мл раствора для ингаляций через небулайзер. По истечении 1-го часа требуемая доза β_2 -агониста будет зависеть от тяжести обострения. Если ПСВ возвращается к	Купирование приступа (в течение часов)	Ремиссия

				80% и более от должных величин и ответ на терапию сохраняется в течение 3-4 часов, то необходимости в назначении дополнительных препаратов не возникает, можно продолжить применение β_2 -агониста каждые 3-4 часа в течение 24-48 часов. Применение глюкокортикоидов рекомендуется в том случае, когда при монотерапии β_2 -агонистами через 1 час не достигается ПСВ более чем 80% должных величин: суспензия будесонида 250мкг/доза через небулайзер или преднизолон (метилпреднизолон) 20-30мг/сут внутрь 7-10 дней или 60-125 мг/сут в/в до купирования симптомов. При неэффективности терапии – госпитализация.		
Астма (J45) Ступень 1	Спирография с бронходилатационными тестами Общий анализ крови Консультация врача-аллерголога (при наличии признаков аллергической астмы) Пикфлоуметрический мониторинг	1 раз в начале лечения; контрольное обследование – по показаниям	Обзорная рентгенограмма органов грудной полости	Базисная ступенчатая терапия: При первом установлении диагноза астмы определяется степень тяжести болезни и соответствующий объем первоначальной антиастматической терапии. В последующем при формулировке диагноза астмы используются термины: контролируемая, частично контролируемая и неконтролируемая астма. Фенотерол (ДАИ) 100 мкг (1-2 вдоха) или сальбутамол (ДАИ) 100 мкг (1-2 вдоха) – ситуационно или сальбутамол/беклометазон 100/50мкг 1-2 вдоха при эпизодах дыхательного дискомфорта, перед нагрузкой.	Длительное базисное лечение до получения ремиссии	Ремиссия

				В случае более частого появления симптомов показана регулярная поддерживающая терапия (ступень 2) Обучение в астма-школе		
Ступень 2	Спирография с бронходилатационными тестами Общий анализ крови Пикфлоуметрический мониторинг Консультация врача-аллерголога (при наличии признаков аллергической астмы)	1 раз в начале лечения; контрольное обследование – по показаниям	Обзорная рентгенограмма органов грудной полости Микроскопическое и бактериологическое исследование мокроты на аэробные и факультативно анаэробные микроорганизмы. Аллерготестирование	Фенотерол (ДАИ) 100 мкг (1-2 вдоха) или сальбутамол (ДАИ) 100 мкг (1-2 вдоха) – ситуационно Начальная поддерживающая терапия: ингаляционные глюкокортикоиды в низкой суточной дозе: беклометазона дипропионат 200-500 мкг или эквивалент будесонида – 200-400 мкг, или флутиказона – 100-250 мкг, или циклесонид 80-160 мкг в сутки Симптоматическая терапия. При обострении – госпитализация Обучение в астма-школе	Длительное базисное лечение до получения ремиссии	Ремиссия
Ступень 3	Спирография с бронходилатационными тестами Общий анализ крови Пикфлоуметрический мониторинг Консультация врача-аллерголога (при наличии признаков аллергической астмы)	1 раз в начале лечения; контрольное обследование – по показаниям	Обзорная рентгенограмма органов грудной полости Пульсоксиметрия Микроскопическое и бактериологическое исследование мокроты на аэробные и факультативно анаэробные микроорганизмы.	Фенотерол (ДАИ) 100 мкг (2 вдоха) или сальбутамол (ДАИ) 100 – 200 мкг (1-2 вдоха) – ситуационно. Ингаляционные глюкокортикоиды в низкой суточной дозе в комбинации с β_2 -агонистом длительного действия: сальметерол/флутиказон 25/50 мкг/доза 2 ингаляции 2 раза в сутки или сальметерол/флутиказон мультидиск 50/100 мкг/доза 1 ингаляция 2 раза в сутки, или будесонид/формотерол 80/4,5 мкг/доза 1-2 ингаляции 2 раза в сутки, или беклометазон/формотерол 100 мкг/6 мкг 1-2 ингаляции 2 раза в сутки. Альтернативные варианты: увеличение до средних суточных доз ингаляционных глюкокортикоидов (беклометазон,	Длительное базисное лечение до получения ремиссии	Ремиссия

				будесонид, флутиказон, циклесонид); ингаляционные глюкокортикоиды (беклометазон, будесонид, флутиказон, циклесонид) в сочетании с антагонистами лейкотриеновых рецепторов (монтелукаст 10 мг 1 р/сут внутрь), ингаляционные глюкокортикоиды (беклометазон, будесонид, флутиказон, циклесонид) в сочетании с ингаляциями формотерола 12 мкг 1-2 капсулы в сутки. Обучение в астма-школе		
Ступень 4	Спирография с бронходилатационными тестами Общий анализ крови Пикфлоуметрический мониторинг Консультация врача-аллерголога (при наличии признаков аллергической астмы)	1 раз в начале лечения; контрольное обследование – по показаниям	При неэффективности лечения на ступени 3 следует исключить альтернативные диагнозы или случаи астмы, трудно поддающейся лечению. Дообследование: рентгенограмма органов грудной полости Определение содержания газов в крови Микроскопическое и бактериологическое исследование мокроты на аэробные и факультативно анаэробные микроорганизмы.	Фенотерол (ДАИ) 100 мкг (2 вдоха) или сальбутамол (ДАИ) 100 мкг (1-2 вдоха) – ситуационно. Ингаляционные глюкокортикоиды (беклометазон, будесонид, флутиказон, циклесонид) – монотерапия высокими дозами или назначение суспензии будесонида через небулайзер (250 или 500 мкг/доза) или ингаляционные глюкокортикоиды в средней или высокой суточной дозе в комбинации с β_2 -агонистом длительного действия: сальметерол/флутиказон ДАИ 25/125 мкг/доза или 25/250 мкг/доза 2 ингаляции 2 раза в сутки, или сальметерол/флутиказон мультидиск 50/500 мкг/доза 1 ингаляция 2 раза в сутки, или будесонид/формотерол 160/4,5 мкг/доза 2 ингаляции 2 раза в сутки, или беклометазон/ /формотерол 100 мкг/6 мкг 2 ингаляции 2 раза в сутки. Альтернативные варианты: добавление к комбинации ингаляционных глюкокортикоидов и β_2 -агонистов	Длительное базисное лечение до получения ремиссии	Ремиссия

				длительного действия третьего препарата: антогониста лейкотриеновых рецепторов (монтелукаст 10 мг 1 раз в сутки внутрь) или теофиллина замедленного освобождения (начальная доза у пациентов с массой тела больше 60 кг -200 мг вечером, затем по 200 мг 2 раза в сутки, при массе тела меньше 60 кг начальная доза – 100 мг вечером, затем по 100 мг 2 раза в сутки Обучение в астма-школе		
Степень 5	Спирография с бронходилатационными тестами. Общий анализ крови Общий анализ мочи Пикфлоуметрический мониторинг Консультация врача-аллерголога при наличии признаков аллергической астмы	1 раз в начале лечения; контрольное обследование – по показаниям	При неэффективности лечения на ступени 3 следует исключить альтернативные диагнозы или случаи астмы, трудно поддающейся лечению. Дообследование: рентгенограмма органов грудной полости Исследование газового состава крови Микроскопическое и бактериологическое исследование мокроты на аэробные и факультативно анаэробные микроорганизмы. Бронхоскопия	При сохранении ежедневных симптомов, ограничивающих активность, и частых обострений на фоне терапии, соответствующей ступени 4, показано добавление системных глюкокортикоидов: преднизолон 30-40 мг/сут внутрь коротким курсом (10-14 дней). Возможно назначение суспензии будесонида через небулайзер (250 или 500 мкг/доза). Фенотерол (ДАИ) 100 мкг (2 вдоха) или сальбутамол (ДАИ) 100 мкг (1-2 вдоха) – ситуационно. Ингаляционные глюкокортикоиды в средней или высокой суточной дозе в комбинации с β_2 -агонистом длительного действия: сальметерол/флутиказон 25/250 мкг/доза 2 ингаляции 2 раза в сутки, или сальметерол/флутиказон мультидиск 50/500 мкг/доза 1 ингаляция 2 раза в сутки, или будесонид/формотерол 160/4,5 мкг/доза 2 ингаляции 2 раза в сутки или беклометазон/формотерол 100 мкг/6 мкг 2 ингаляции 2 раза в сутки. Альтернативные варианты: добавление к	Длительное базисное лечение до получения ремиссии	Ремиссия

				<p>комбинации ингаляционных глюкокортикоидов и β_2-агонистов длительного действия третьего препарата: антагониста лейкотриеновых рецепторов (монтелукаст 10 мг 1 раз в сутки внутрь) или теофиллина замедленного освобождения (начальная доза у пациентов с массой тела больше 60 кг - 200 мг вечером, затем по 200 мг 2 раза в сутки, при массе тела меньше 60 кг начальная доза – 100 мг вечером, затем по 100 мг 2 раза в сутки)</p> <p>Примечание: при всех формах астмы и контролируемом или частично контролируемом течении возможно назначение спелеотерапии. Обучение в астма-школе</p>		
Диагностика и лечение при оказании медицинской помощи в стационарных условиях						
Астма (J45), среднетяжелое и тяжелое обострение	<p>При необходимости оказания неотложной помощи – недопустима потеря времени на диагностические исследования</p> <p>Клиническое исследование</p> <p>Анамнез и физикальное обследование (аускультация, участие вспомогательных мышц в дыхании, частота сердечных сокращений, частота дыхания) ПСВ или ОФВ₁, SaO₂, Общий анализ крови</p>	Мониторинг	Исследование параметров газообмена	<p>Среднетяжелое обострение: ПСВ – 60-80% от должного значения, в дыхании участвуют вспомогательные мышцы, громкие, свистящие хрипы, пульс – 100-120/мин, SaO₂ – 91-95%</p> <p>Оксигенотерапия через маску или носовой катетер.</p> <p>Глюкокортикоиды: преднизолон 0,5-1 мг/кг/сут в/в. Возможно назначение суспензии будесонида через небулайзер (250 или 500 мкг/доза).</p> <p>Фенотерол 0,1% 1-2 мл или ипратропия бромид /фенотерол 2-4 мл через небулайзер, при неэффективности – повторять каждые 20 мин в течение первого часа, затем при необходимости - ингаляции через 4</p>	10-15 дней	Ремиссия

	<p>Общий анализ мочи</p> <p>Биохимическое исследование крови: определение концентрации: мочевины; общего белка и белковых фракций; натрия, калия, кальция; креатинина.</p> <p>Пульсоксиметрический и пикфлоуметрический мониторинг</p>			<p>часа</p> <p>Тяжелое обострение: ПСВ меньше 60% от должного. Резко выражены симптомы в покое: одышка, вынужденное положение, ЧД больше 30/мин., участие в дыхании вспомогательных мышц, громкие, свистящие хрипы, пульс больше 120/мин., SaO₂ меньше 90%, 40-60%.</p> <p>Оксигенотерапия через маску или носовой катетер.</p> <p>Преднизолон 0,5-1 мг/кг/сут в/в, Возможна пульс-терапия (1000мг) в/в - с последующим снижением дозы.</p> <p>Фенотерол 0,1% 1-2 мл или ипратропия бромид /фенотерол 2-4 мл через небулайзер, при неэффективности – повторять каждые 20 мин в течение первого часа, затем при необходимости - ингаляции через 4 часа.</p> <p>Мониторинг ПСВ.</p> <p>Если неполный ответ на лечение в пределах 1-2 часов, имеются факторы риска, угрожающие жизни, SaO₂ не улучшается, ПСВ меньше 60% - перевод в отделение реанимации и интенсивной терапии, где возможна интубация и искусственная вентиляция легких.</p> <p>После купирования обострения – базисное лечение в зависимости от состояния пациента (согласно протоколу лечения астмы в амбулаторных условиях)</p>		
--	--	--	--	---	--	--

Примечание: *- использование строго по показаниям на Республиканском уровне

ПРИЛОЖЕНИЕ 2

Международный Консенсус по Астме у Детей (ICON) 2012 года

ПРЕДИСЛОВИЕ

Астма является самым распространенным хроническим заболеванием нижних дыхательных путей в мировой педиатрии. Астма у детей часто связана с определенными трудностями в связи с созреванием дыхательной и иммунной систем, естественным развитием болезни, недостатком хороших научных доказательств, трудностями с установлением диагноза и доставкой лекарств, а также с разнообразным и часто непредсказуемым ответом на лечение.

Существующие клинические рекомендации и положения консенсусов призваны облегчить принятие медицинских решений по бронхиальной астме у детей; однако, серьезной проблемой остается внедрение этих рекомендаций.

Международное сотрудничество в области астмы, аллергии и иммунологии (iCAALL), образованное в 2012 году EAACI, AAAAI, ACAAI, и WAO, обращается к этой проблеме в данном Международном консенсусе по астме у детей (ICON). Цель этого документа заключается в следующем:

- выделить ключевые положения, общие для многих существующих клинических рекомендаций.
- критически рассмотреть и прокомментировать различия, тем самым, предоставляя справочную информацию в сжатой форме.

Астма – это хроническое воспалительное заболевание, связанное с обратимой обструкцией дыхательных путей и бронхиальной гиперреактивностью. Болезнь проявляется повторяющимися эпизодами хрипящего дыхания, кашля, одышки и чувством сдавления в груди.

Классификация.

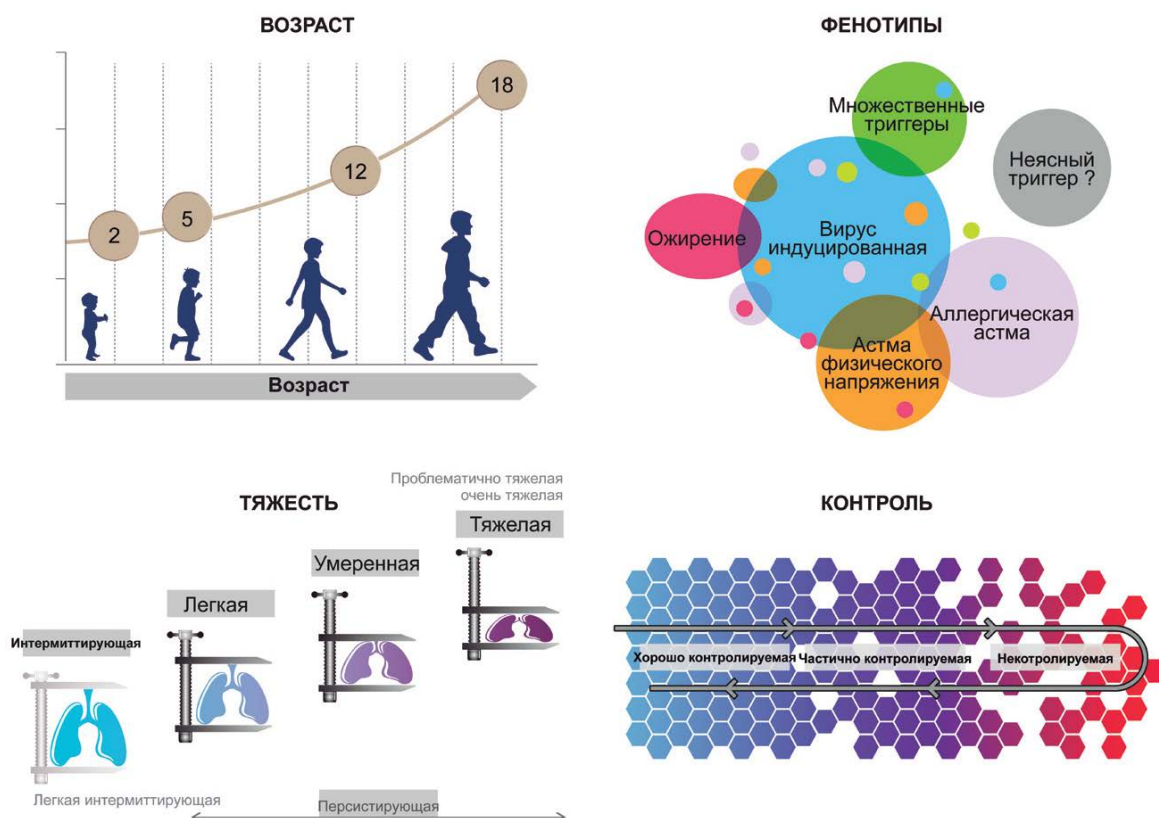
Классификация астмы удобна при определении тактики ведения пациентов.

Возраст: Существуют различия в патофизиологии и клинических проявлениях астмы в период младенчества, дошкольного, школьного и подросткового возрастов, что отражается на ее лечении.

Фенотипы: Различные патофизиологические механизмы (эндотипы) могут отвечать за различные фенотипы. Тем не менее, фенотипы могут накладываться друг на друга и изменяться в течение времени. Фенотипы следует учитывать при лечении астмы у детей из-за различного ответа на разные виды лечения.

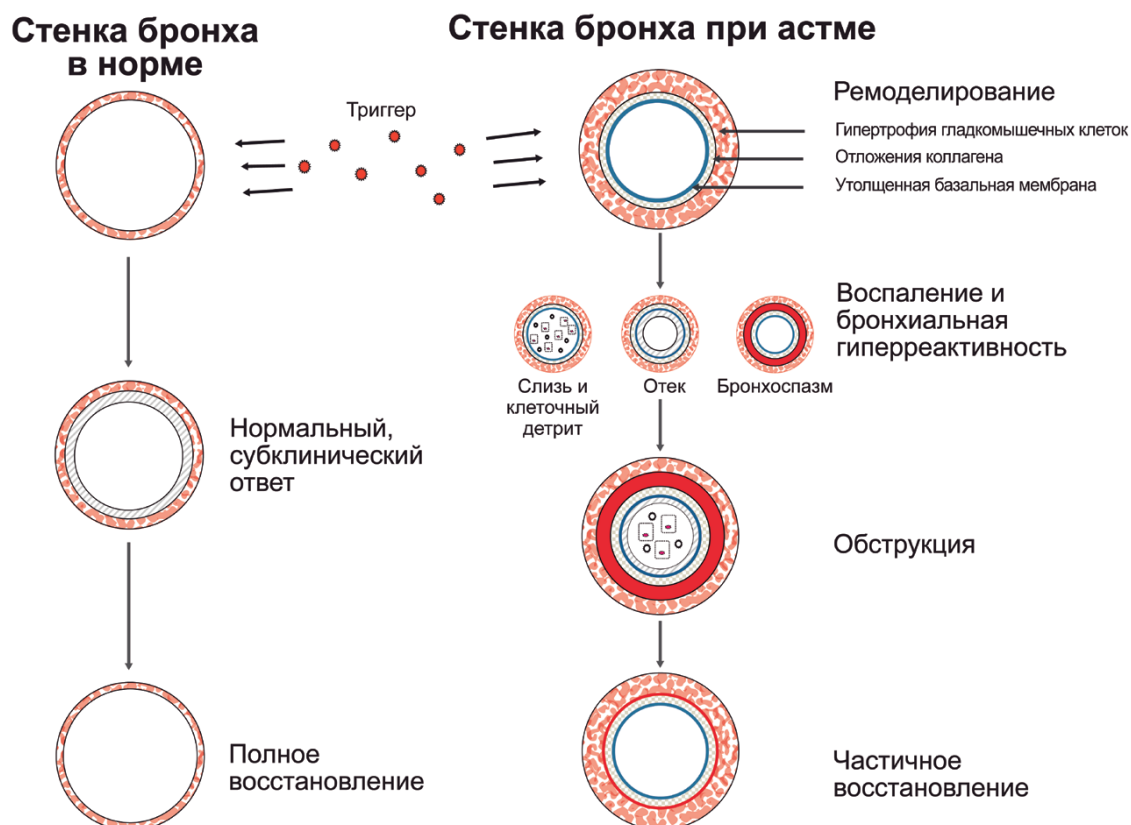
Тяжесть: варьирует от интермиттирующей до тяжелой; ступенчатый подход поможет подобрать лечение на начальной этапе. Обострения могут быть опасными для жизни.

Контроль текущих симптомов и потенциальных рисков является клинической целью для оптимального лечения астмы.



Патофизиология.

Астма - это хронический воспалительный синдром. При этом у детей, как и у взрослых, возникают патологические изменения дыхательных путей («ремоделирование»). Сужение просвета бронхов может запускаться аллергенами, вирусами или ирритантами и возникает в результате отека, клеточной инфильтрации, гиперсекреции слизи, сокращения гладких мышц и эпителиальной десквамации. Эти изменения в значительной степени обратимы; тем не менее, при прогрессировании заболевания сужение дыхательных путей может усиливаться и становится необратимым.



Течение.

Многие дети с началом заболевания в раннем возрасте «перерастают» свою болезнь. Тем не менее, грудные дети с повторяющимся хрипящим дыханием и дети с атопией имеют более высокий риск развития персистирующей астмы. Более того, к шести годам снижение функции легких возникает чаще у тех детей, чья астма началась в первые три года жизни. Тяжесть/частота симптомов астмы в течение первых лет жизни и наличие атопии выраженно связаны с последующим прогнозом. Прогностический индекс развития астмы может служить как инструмент для определения дальнейшего течения заболевания.

Диагностика

Для диагностики астмы подтвердите наличие повторяющихся симптомов обратимой бронхиальной обструкции и исключите другие заболевания.

I. Анамнез

Симптомы: кашель, хрипящее дыхание, одышка, сдавление в грудной клетке.

Клиническая картина: рецидивирующие эпизоды (≥ 3) или персистирующие симптомы, провоцируемые ирритантами (холодный воздух, табачный дым), аллергенами (животные, пыльца и т.п.),

респираторными инфекциями, физической нагрузкой и плачем или смехом. Эти симптомы возникают в основном ночью или ранним утром.

Также уточните: личный атопический анамнез, например, наличие экземы, аллергического ринита, пищевой аллергии, и семейный анамнез по астме.

II. Физикальный осмотр

Полезен во время симптоматических периодов для подтверждения хрипящего дыхания. Возможно выявление симптомов других атопических заболеваний.

III. Оценка функции легких

Важна как для диагностики заболевания, так и при последующем наблюдении пациента. Тем не менее, нормальная функция легких не исключает диагноз астмы у детей.

Спирометрия: рекомендована для детей, способных выполнять ее правильно (от 5-7 лет и старше). Текущие показатели для принятия решений экстраполированы от взрослых пациентов (ОФВ1: 80% от должного, обратим после бронходилатации на 12%, 200 мл или 10% от должного).

Измерение пиковой скорости выдоха (ПСВ): нормальные значения для ПСВ различаются, делая метод более подходящим для наблюдения, чем для диагностики. Обратимость и вариабельность могут быть более полезны.

Легочные функциональные тесты, требующие меньших усилий от ребенка, такие как *осциллометрия* или *измерение удельного сопротивления дыхательных путей*, могут применяться у детей <5 лет; тем не менее, они могут не быть общедоступными.

IV. Оценка атопии

Выявление специфической аллергической сенсibilизации может

поддержать диагноз астмы, поможет идентифицировать провоцирующие факторы и имеет прогностическое значение в отношении персистенции заболевания. Могут применяться методы как *in vivo* (кожные прик-тесты), так и *in vitro* (выявление специфических IgE антител).

V. Оценка гиперреактивности дыхательных путей (ГРД)

Оценка ГРД является дополнительным методом в диагностике астмы.

У взрослых пациентов для подтверждения диагноза астмы используются провокационные тесты с метахолином, гистамином, маннитом, гипертоническим солевым раствором и холодным воздухом. Применение этих методов у детей допускается, но, как правило, ограничено из-за сложностей с проведением и стандартизацией,

включая трудности с измерением легочной функции. Кроме того, измерение ГРД может применяться для оценки прогноза.

Физическая нагрузка также может применяться для оценки ГРД, но имеются трудности с выработкой стандартов у детей разных возрастных групп.

VI. Оценка воспаления дыхательных путей

Выдыхаемый оксид азота (ВОА) используется для обнаружения эозинофильного воспаления дыхательных путей, что помогает подтвердить диагноз астмы, определить вероятный ответ на кортикостероиды, отслеживать и выявлять отступления от режима лечения. Тем не менее, этот тест может не быть широкодоступным и его непросто правильно интерпретировать.

В настоящее время не рекомендуется определение эозинофилов в мокроте в качестве диагностики или мониторинга астмы у детей.

VII. Дифференциальная диагностика

Астма-подобные симптомы могут возникать при различных, в основном редких, заболеваниях. Всегда следует проводить дифференциальную диагностику, особенно в атипичных или плохо отвечающих на терапию случаях.

Инфекционные и иммунологические нарушения

Аллергический
бронхолегочный
аспергиллез
Анафилаксия
Бронхиолит
Иммунодефицит
Рецидивирующие
респираторные
инфекции
Ринит
Синусит
Саркоидоз
Туберкулез

Бронхиальная патология

Бронхоэктазы
Бронхолегочная
дисплазия
Муковисцидоз

Первичная цилиарная
дискинезия

**Механическая
обструкция**

Врожденные пороки
развития

Увеличенные
лимфатические узлы
или опухоль

Аспирация инородного
тела

Ларингомалация/трахе
омалация

Сосудистые кольца
трахеи или врожденная
рубцовая мембрана
гортани

Дисфункция
голосовых связок

Другие системы

Врожденные болезни
сердца

Гастроэзофагеальная
рефлюксная болезнь

Нейромышечные
нарушения

(приводящие к
аспирации)

Психогенный кашель

VIII. Особые указания

Диагностика астмы у детей грудного возраста:

Диагностировать астму у детей младше 2-3 лет сложно в связи с недостатком объективных показателей, слабым ответом на лекарственные средства и вариабельностью течения заболевания, которые делают постановку диагноза в этой возрастной группе, в лучшем случае, предварительной.

Пробное лечение: в случаях неясности диагноза, особенно у детей дошкольного возраста, рекомендуется короткий пробный курс (например, 1-3 месяца) лечения ингаляционными кортикостероидами. Значительное улучшение в ходе пробного лечения и ухудшение, когда

оно прекращено, подтверждает диагноз астмы, хотя отрицательный ответ не исключает диагноза.

Хотя разнообразие проявлений детской астмы является общепризнанным, до сих пор недостает детализированных и согласованных диагностических критериев для отдельных фенотипов, за исключением астмы/бронхоконстрикции физического напряжения.

ВЕДЕНИЕ БОЛЬНЫХ



Ведение больных с астмой включает все элементы, необходимые для достижения контроля над заболеванием: 1) **обучение** пациента и родителей; 2) идентификация **провоцирующих факторов** и их устранение; 3) использование соответствующего **препарата** и четко сформулированного плана лечения (включая АСИТ в определенных случаях); 4) регулярное **наблюдение**. Стоимость лечения также должна быть принята во внимание.

КОНТРОЛЬ

Цель лечения астмы – достижение контроля над заболеванием с использованием наименьшего числа медикаментов. Это продолжительный процесс.

Область	Компонент	Уровень контроля			
		Полный	Хороший	Частичный	Отсутствует
Нарушение	Симптомы в дневное время	Нет	≤ двух раз в неделю	> двух раз в неделю	Продолжительны
	Ночные пробуждения из-за симптомов астмы	Нет	≤ раза в месяц	> раза в месяц	Еженедельно
	Потребность в скоромощных препаратах	Нет	≤ двух раз в неделю	> двух раз в неделю	Ежедневно
	Ограничение активности	Нет	Нет	Незначительное	Выраженное
	Функция легких – ОФВ1, ПСВ	>80%	≥80%	60-80%	<60%
Риск	Обострения (в год)	0	1	2	>2
	Побочные эффекты лекарств	Нет	Возможны		

ОБУЧЕНИЕ

Обучение – ключевой элемент ведения пациентов с бронхиальной астмой, и это непрерывный, последовательный процесс, который должен повторяться при каждой консультации. Он включает предоставление важной информации о хронической природе заболевания, необходимости продолжительной терапии, типах лекарственных средств и о том, как использовать специальные устройства для лечения.

Рекомендуется использование расписанного **персонализированного плана ведения астмы**, включающего каждодневный лекарственный режим, особые инструкции по ранней идентификации и купированию обострений и мероприятия при недостаточном контроле над заболеванием.

Обучение с помощью астма-школ может способствовать лучшему пониманию своего заболевания и особенностей его лечения среди детей, страдающих астмой. Пациентам и их родителям могут быть предоставлены целевые образовательные курсы во время госпитализаций. Образовательные методики с использованием компьютера, аудио- и видеоматериалов, а также Интернета могут быть полезны, особенно для подростков.

УСТРАНЕНИЕ ТРИГГЕРОВ

Идентификация и устранение неспецифических (например, табачный дым) и специфических (т.е. аллергены) триггеров могут быть полезны.

Аллергологическое тестирование необходимо осуществлять до начала каких-либо элиминационных мероприятий, связанных с окружающей средой.

Одноразовое проведение подобного рода мероприятий малоэффективно.

Интенсивный разносторонний подход может быть эффективен в отношении домашних аллергенов, таких как клещи домашней пыли.

Ирританты – основные триггеры, особенно в развивающихся странах:

- Следует применять решительные меры, направленные на предотвращение контакта детей с табачным дымом.
- Следует попытаться снизить воздействие других домашних и уличных поллютантов.

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Фармакотерапия – это краеугольный камень лечения. Она продолжительна по времени и должна быть отлична от лечения острых приступов астмы.

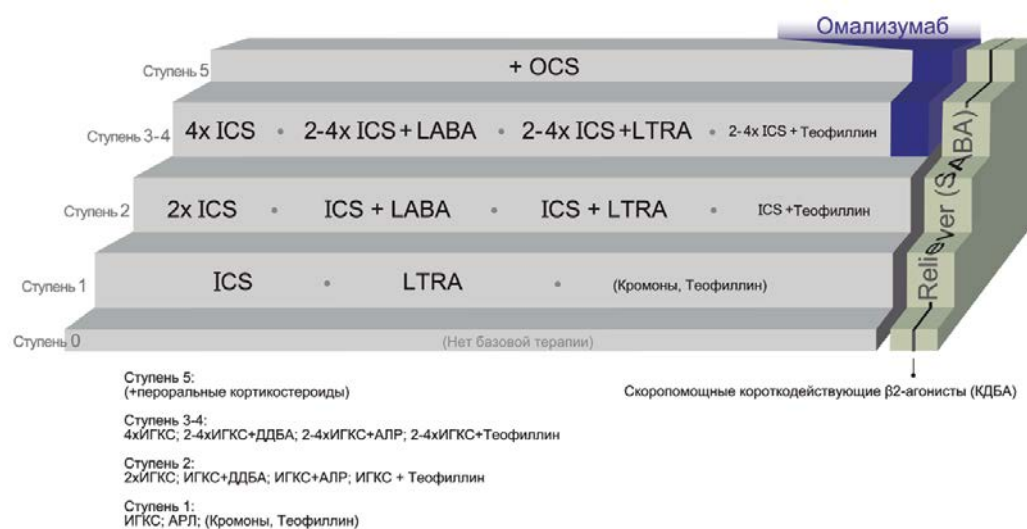
Решения в отношении лечения должны базироваться на *уровне контроля над заболеванием*.

Тяжесть состояния также может быть использована при первоначальной оценке.

Ступенчатый подход предполагает: Переход на ступень выше должен быть рассмотрен, если контроль над заболеванием не достигнут после 1-3 месяцев лечения, после проверки использования устройств, приверженности лечению, устранения триггеров, лечения сопутствующего ринита и, возможно, диагноза.

Переход на ступень вниз может быть рассмотрен (на основании мнения экспертов), если контроль был достигнут на протяжении, по крайней мере, трех месяцев.

Возраст – важный фактор. У детей младшего возраста доказательная база в отношении лечения невелика, ответы на терапию противоречивые и зачастую недостаточные. У подростков вопросы, влияющие на ведение астмы, часто связаны с недостаточной приверженностью лечению.



Легкий способ запомнить этот ступенчатый подход заключается в том, что порядковый номер шага подсказывает количество препаратов и кратность применения ингаляционных кортикостероидов (ИГКС).

Шаг 0: Базовая терапия не требуется

Шаг 1: Используйте один препарат для контроля

Ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) в низкой дозе, как препараты выбора, или антагонист лейкотриеновых рецепторов (АЛР).

Шаг 2: Используйте два препарата или двойную (среднюю) дозу ИГКС

Шаг 3-4: Увеличьте до максимума объем традиционной терапии (только высокие дозы ИГКС или их комбинация с дополнительными лекарственными средствами)

Этот шаг может включать два отдельных шага: на первом бета-агонисты длительного действия (ДДБА) или АЛР добавляются к ИГКС в средней дозе, а на втором доза ИГКС повышается. Можно рассмотреть возможность назначения омализумаба.

Шаг 5: Пероральные глюкокортикостероиды: к этим препаратам прибегают в последнюю очередь

Препараты, используемые на каждой ступени, не идентичны ни по эффективности, ни по безопасности, и их выбор определяется в зависимости от возрастной группы или фенотипа. Однако имеет место значительная вариабельность индивидуальных ответов на каждый препарат, подсказывающая необходимость гибкого подхода в выборе, и возможность смены стратегии, если первая не принесла успеха.

Средства доставки.

От 0 до ~5 лет:

Дозированный ингалятор под давлением (pMDI) со статически обработанным спейсером (или мундштуком, как только ребенок сможет использовать его).

>~5 лет:

Выберите pMDI, как указано выше, порошковый ингалятор (DPI) (промывать или полоскать рот и горло после ингаляции ИГКС) или активируемый вдохом pMDI (в зависимости от способности их использовать и предпочтений).

Небулайзер: может быть использован в качестве альтернативы в любом возрасте.

Аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ).

АСИТ может рассматриваться для детей, у которых симптомы имеют выраженную связь с причинно-значимым аллергеном.

Подкожная иммунотерапия (ПКИТ) эффективна при аллергической астме, когда применяются стандартизированные экстракты аллергенов клещей домашней пыли, перхоти животных,

пыльцы деревьев, луговых и сорных трав. В клинической практике ПКИТ обычно назначается на 3-5 лет. ПКИТ может проводиться только врачами, имеющими опыт ее применения и прошедшими соответствующую подготовку по идентификации и лечению возможных анафилактических реакций.

ПКИТ не рекомендуется при тяжелой астме в связи с возможным риском серьезных побочных реакций.

Сублингвальная иммунотерапия (СЛИТ) безболезненна, комфортна для ребенка и имеет отличный профиль безопасности. Большинство руководств рекомендуют получить дополнительные доказательства эффективности, прежде чем назначать ее пациенту, однако эффективность была подтверждена последними мета-анализами.

НАБЛЮДЕНИЕ

Как только диагноз подтвержден и начато лечение, особая важность заключается в непрерывном наблюдении.

Предлагается 3-месячный интервал, в зависимости от тяжести и активности заболевания; более короткие промежутки показаны после обострения, и при снижении или приостановке контролирующей терапии.

Параметры, которые следует оценивать при каждом посещении пациента: уровень контроля, функцию легких (спирометрия, ПСВ), выполнение режима лечения, технику ингаляций. Дополнительно можно оценивать: качество жизни, возможность побочных эффектов, особенно нарушения роста и развития.

Отслеживать воспаление, измеряя уровень фракционного ВОА, может быть полезно.

- Уровень контроля оценивается по тяжести состояния или наличию факторов риска. Доступны валидизированные опросники для оценки уровня контроля астмы у детей (такие как АСТ, TRACK, и другие).

ОБОСТРЕНИЯ АСТМЫ (АТАКИ, ЭПИЗОДЫ)

Обострение астмы – это острый или подострый эпизод прогрессивного утяжеления симптомов заболевания, связанный с обструкцией дыхательных путей.

Тактика ведения обострений астмы оставалась неизменной на протяжении последних нескольких лет. Она включает бронходилатацию, обеспечение увлажненным кислородом и системные кортикостероиды.

Бронходилатация: ингаляции сальбутамола, 2-10 вдохов, или через небулайзер 2.5-5мг, каждые 20' в течение первого часа, затем в зависимости от ответа. Можно добавить ипратропиум, 2-8 вдохов, или через небулайзер 0.25-0.5мг. Если улучшение не наступает, ребенок должен быть доставлен в больницу.

Обеспечение увлажненным кислородом: ориентируйтесь на $\text{SaO}_2 > 95\%$.

Системные кортикостероиды: преднизолон внутрь 1-2 мг/кг/24ч (до 20 мг у детей <2 лет и до 60 мг у более старших), обычно в течение 3-5 дней. Очень высокие дозы ИГКС могут также быть эффективны при обострении или для предупреждения его развития после простуды; однако, в целом не рекомендуется заменять ими системные кортикостероиды. Существует некоторая доказательная база, свидетельствующая об умеренном предупреждающем обострения эффекте монтелукаста, тем не менее, в настоящее время он не рекомендуется.

В больнице или палате интенсивной терапии, в случае необходимости, рассмотрите: В/в бета-2 агонисты, в/в аминофиллин, в/в сульфат магния, смесь гелия с кислородом.

ПРИЛОЖЕНИЕ 3

Приложение
к приказу
Министерства здравоохранения
Республики Беларусь
08.08.2014 № 829

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОТОКОЛЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ (БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА И АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ РИНИТ)

ГЛАВА 2 КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

Наименование нозологической формы заболевания (шифр по МКБ-10):

Астма (J 45):

Астма аллергическая (с преобладанием аллергического компонента) (J45.0); Неаллергическая астма (J45.1);

Смешанная астма (J45.8);

Астма неуточненная (J45.9).

Астматический статус (J46).

Клинический протокол построен с учетом последних международных рекомендаций по классификации, диагностике и лечению бронхиальной астмы у детей (INCOPA, 2012). Стратегия длительной базисной терапии базируется на выделении полностью контролируемой, контролируемой, частично-контролируемой и неконтролируемой астмы и соответствующих ступеней терапии. Оказание неотложной помощи базируется на выделении легкого, среднетяжелого, тяжелого приступа и угрозы остановки дыхания. Классификация бронхиальной астмы, дозирование основных лекарственных средств, включенных в протокол, представлено в таблицах 1, 2, 3, 4, 5.

Клиническая классификация астмы:

Форма: IgE-опосредованная, не-IgE-опосредованная.

Фенотип: вирус-индуцированная, аллерген-индуцированная, индуцированная физической нагрузкой, мультитриггерная (смешанная) и неуточненная.

Степень тяжести (по клиническим признакам до начала лечения): интермиттирующая, легкая персистирующая, средней тяжести персистирующая, тяжелая персистирующая (таблица 1).

Степень контроля: полностью контролируемая, контролируемая, частично контролируемая, неконтролируемая (таблица 2).

Классификация степени тяжести приступов (таблица 3).

Таблица 1 – Степени тяжести бронхиальной астмы по клиническим признакам до начала лечения

Степень тяжести болезни	Критерии диагностики
1	2
Интермиттирующая астма	Симптомы реже 1 раза в неделю Короткие обострения Ночные симптомы не чаще 2-х раз в месяц Объем форсированного выдоха в первую секунду (далее – ОФВ ₁) или пиковая объемная скорость выдоха (далее – ПОСВ) более или равны 80% от должных значений Суточная вариабельность показателей ПОСВ или ОФВ ₁ менее 20%
Легкая персистирующая астма	Симптомы чаще 1 раза в неделю, но реже 1 раза в день Обострения могут влиять на физическую активность и сон Ночные симптомы чаще 2-х раз в месяц ОФВ ₁ или ПОСВ более или равны 80% от должных значений Суточная вариабельность показателей ПОСВ или ОФВ ₁ в пределах 20-30%
Среднетяжелая персистирующая астма	Ежедневные симптомы Обострения могут влиять на физическую активность и сон Ночные симптомы Чаще 1 раза в неделю Ежедневный прием β_2 -агонистов короткого действия ОФВ ₁ или ПОСВ от 60 до 80% от должных показателей Суточная вариабельность показателей ПОСВ или ОФВ ₁ более 30%

Тяжелая персистирующая астма	Ежедневные симптомы Частые обострения Частые ночные симптомы Ограничение физической активности ОФВ ₁ или ПОСВ менее или равны 60% от должных значений Суточная вариабельность показателей ПОСВ или ОФВ ₁ более 30%
------------------------------	---

Таблица 2 – Степени контроля астмы

Параметр	Уровень контроля астмы			
	Полностью контролируемая	Хорошо контролируемая	Частично контролируемая	Неконтролируемая
Дневные симптомы	Нет	< 2 в неделю	>2 в неделю	Постоянные
Ночные симптомы/ пробуждения от астмы	Нет	<1 раза в месяц	>1 раза в месяц	Еженедельные
Потребность в средствах неотложной помощи	Нет	< 2 в неделю	>2 в неделю	Ежедневно
Ограничение активности	Нет	Нет	Незначительное	Выраженное
Функция легких – ОФВ ₁ /ПОСВ (по отношению к должным или персональным лучшим)	>80%	>80%	60-80%	<60%
Число обострений за год	0	1	2	>2

Таблица 3 – Градации степени тяжести приступов бронхиальной астмы

Параметры	Тяжесть приступа			
	Легкий	Средней тяжести	Тяжелый	Угроза остановки дыхания
1	2	3	4	5
Одышка	При ходьбе	При разговоре, плаче (он становится тише и короче), возникает затруднение при приеме пищи	«В покое» пациент прекращает принимать пищу	«В покое»
Положение	Может лежать	Предпочитает сидеть	Сидит, наклоняясь вперед	
Разговор	Предложениями	Фразами	Словами	Речевой контакт отсутствует
Уровень бодрствования	Может быть возбужден	Обычно возбужден	Обычно возбужден	Заторможенность, спутанность сознания
Частота дыхания*	Увеличена	Увеличена	Частота более 30 в 1 мин	Выраженное тахипное или уменьшена
Участие в дыхании вспомогательной мускулатуры, западение надключичных ямок	Обычно отсутствует	Как правило, имеется	Имеется	Парадоксальное дыхание
Свистящие хрипы	Умеренные, часто только при выдохе	Громкие, дистанционные	Обычно громкие, дистанционные	Отсутствуют – «немое легкое»
Частота сердечных сокращений в 1 мин **	Незначительно увеличена	Увеличена	Выраженная тахикардия	Брадикардия
Парадоксальный пульс	Отсутствует	Возможен	Часто имеется	Отсутствует при утомлении дыхательной мускулатуры

ПОСВ после первого введения бронхолитика, (в % от должного или наилучшего индивидуального показателя)	Более 80%	60-80%	Менее 60%	Менее 33%
P_{aO_2} (при дыхании воздухом) (мм рт. ст.)	Определяется по показаниям	Более 60	Менее 60, возможен цианоз	Менее 60, цианоз
P_{aCO_2} , (мм рт. ст.)	Менее 45	Менее 45	Более 45	Более 45
Sat O_2 , % (при дыхании воздухом)	Более 95%	95-91%	Менее 90%	Менее 90%

*1 частота дыхания у детей в состоянии бодрствования в норме:

Возраст: до 2 мес менее 60 в мин

2-12 мес менее 50 в мин

1-5 лет менее 40 в мин

6-8 лет менее 30 в мин

**1 частота сердечных сокращений в норме:

Возраст: 2-12 мес менее 160 в мин

2 лет менее 120 в мин

8 лет менее 110 в мин

Таблица 4 – Эквивалентность доз, кратность назначения, ограничения применения по возрасту ИКС

Международное непатентованное название	Низкая суточная доза* (мкг)	Ограничение применения по возрасту	Кратность ингаляций, раз/сутки
Беклометазона ди-пропионат	100	С 6 лет	2
Будесонид	100	С 2 лет	2
Будесонид (раствор для небулизации)	250	С 6 месяцев	2
Циклесонид	80	С 6 лет	1-2
Флутиказона пропионат	100	С 1 года	2

*Средняя доза = низкая доза, мкг x 2, высокая доза = средняя доза, мкг x 2.

Таблица 5 – Дозирование бронхолитиков для небулайзерной терапии

Международное непатентованное название	Форма выпуска	Ограничение применения по возрасту	Разовая доза
Фенотерол	Раствор для ингаляций 0,1% во флаконах, 20 мл (20 капель = 1 мл, 1 капля = 50 мкг)	С первого года жизни	Дети до 6 лет (менее 22 кг) – 1 капля/год жизни, дети 6-14 лет – 5-30 капель в зависимости от тяжести приступа, дети старше 14 лет – 10-40 капель в зависимости от тяжести приступа астмы.
Комбинация фенотерола и ипратропия бромид	Раствор для ингаляций (0,5мг+0,25мг)/1 мл во флаконах, 20мл (20 капель = 1 мл)	С 6 лет жизни	Дети 6-12 лет – 10-40 капель в зависимости от тяжести приступа, дети старше 12 лет – 10-50 капель в зависимости от тяжести приступа.

Объем обязательных исследований при первичной диагностике бронхиальной астмы:

1. Общий анализ крови
2. Спирография (по показаниям бронхопровокационные или бронходилатационные тесты)
3. Обзорная рентгенограмма грудной клетки
4. Консультация аллерголога для уточнения фенотипа астмы с аллергологическим обследованием в условиях аллергологического кабинета методом кожных аллергологических проб
5. Определение аллергенспецифических IgE-антител при отрицательных кожных пробах*.

Объем дополнительных исследований по показаниям при первичной диагностике бронхиальной астмы:

1. Консультация ЛОР-врача
2. Исследование пота на уровни натрия и хлоридов
3. Рентгеноскопия верхних отделов пищеварительного тракта с водносифонной пробой
4. ЭКГ

5. УЗИ сердца
 6. Компьютерная томография органов грудной клетки
 7. Иммунограмма при вирус-индуцированной и мультигигерной астме (уровень иммуноглобулинов, комплемента, фагоцитарная активность нейтрофилов, общее количество и субпопуляции Т- и В-лимфоцитов)*
 8. Реакция аллергенспецифического повреждения лейкоцитов*
 9. Реакция дегрануляции тучных клеток с лекарственными аллергенами*
 10. Реакция выброса миелопероксидазы с аллергенами*.
- * Назначается по показаниям в специализированных отделениях и на специализированных приемах

Ступенчатая терапия бронхиальной астмы:

Ступень терапии**	Объем терапии
Ступень 0 (полностью контролируемая астма, контролируемая астма)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Создание гипоаллергенного быта. 2. Диетотерапия при причинно-значимой сенсibilизации к пищевым и пыльцевым аллергенам. 3. Базисная терапия не показана. 4. При астме физического усилия – перед физической нагрузкой однократный прием монтелукаста (2-4 года – 4 мг, 5-15 лет – 5 мг, старше 16 лет – 10 мг) или ингаляция 1-2 доз из ДАИ сальбутамола (100 мкг/доза) или фенотерола (100 мкг/доза). 5. При атопической аллерген-индуцированной астме – аллергенспецифическая иммунотерапия в соответствии с действующими инструкциями амбулаторно под наблюдением аллерголога. 6. Немедикаментозные методы лечения с учетом рекомендаций реабилитолога в соответствии с действующими инструкциями. 7. Обучение в астма-школе.
Ступень 1 (начальная терапия большинства случаев частично контролируемой и неконтролируемой астмы)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Создание гипоаллергенного быта. 2. Диетотерапия при причинно-значимой сенсibilизации к пищевым и пыльцевым аллергенам. 3. Стартовая базисная терапия (один из вариантов): <ol style="list-style-type: none"> 3.1. Один из ИКС в низкой дозе с учетом возраста пациента и переносимости: ДАИ флутиказона

	<p>пропионата, будесонида, циклесонида, беклометазона, суспензия будесонида.</p> <p>3.2. Монтелукаст (2-4 года – 4 мг, 5-15 лет – 5 мг, старше 16 лет – 10 мг 1 раз в сутки).</p> <p>4. Ситуационно при бронхоспазме: 1-2 дозы ингаляционного бронхолитика из ДАИ (сальбутамол (100 мкг/доза), фенотерол (100 мкг/доза), фенотерол/ипратропия бромид (50/25 мкг/доза) до 4 раз в сутки.</p> <p>5. При атопической аллерген-индуцированной астме – аллергенспецифическая иммунотерапия в соответствии с действующими инструкциями амбулаторно под наблюдением аллерголога.</p> <p>6. Немедикаментозные методы лечения с учетом рекомендаций реабилитолога в соответствии с действующими инструкциями.</p> <p>7. Обучение в астма-школе.</p>
--	--

<p>Степень 2 (при неэффективности в течение 1 месяца терапии 1 степени или как начальная терапия в случаях длительного неконтролируемого течения базисной терапии)</p>	<p>1. Создание гипоаллергенного быта.</p> <p>2. Диетотерапия при причинно-значимой сенсibilизации к пищевым и пыльцевым аллергенам.</p> <p>3. Стартовая базисная терапия (один из вариантов):</p> <p>3.1. Один из ингаляционных кортикостероидов в средних дозах с учетом возраста пациента и переносимости: ДАИ флутиказона пропионата, будесонида, циклесонида, беклометазона, суспензия будесонида.</p> <p>3.2. Комбинированная терапия (на выбор с учетом возраста и переносимости):</p> <ul style="list-style-type: none"> – фиксированная комбинация одного из ингаляционных кортикостероидов в низких дозах по ИКС с бета-2-агонистами длительного действия: флутиказона пропионат/сальметерол с 4 лет или будесонид/формотерол с 6 лет, – комбинация одного из ИКС в низких дозах (ДАИ флутиказона пропионата, будесонида, циклесонида, беклометазона, суспензия будесонида) с монтелукастом (2-4 года – 4 мг, 5-15 лет – 5 мг, старше 16 лет – 10 мг 1 раз в сутки). <p>4. Ситуационно при бронхоспазме: 1-2 дозы ингаляционного бронхолитика из ДАИ (сальбутамол (100 мкг/доза), фенотерол (100 мкг/доза), фенотерол/ипратропия бромид (50/25 мкг/доза) до 4 раз в сутки.</p> <p>5. При атопической аллерген-индуцированной астме аллергенспецифическая иммунотерапия в соответствии с действующими инструкциями амбулаторно под наблюдением аллерголога.</p> <p>6. Немедикаментозные методы лечения с учетом рекомендаций реабилитолога в соответствии с действующими инструкциями.</p> <p>7. Обучение в астма-школе.</p>
--	--

<p>Ступень 3-4 (при неэффективности в течение 1 месяца терапии 2 ступени)</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Создание гипоаллергенного быта. 2. Диетотерапия при причинно-значимой сенсibilизации к пищевым и пыльцевым аллергенам. 3. Стартовая базисная терапия (один из вариантов): <ol style="list-style-type: none"> 3.1. Один из ИКС в высоких дозах с учетом возраста пациента и переносимости: ДАИ флутиказона пропионата, будесонида, циклесонида, беклометазона, суспензия будесонида. 3.2. Комбинированная терапия (на выбор с учетом возраста и переносимости): <ul style="list-style-type: none"> - фиксированная комбинация ингаляционного кортикостероида в средних или высоких дозах по ИКС с бета-2-агонистами длительного действия: флутиказона пропионат/сальметерол с 4 лет или будесонид/формотерол с 6 лет, - комбинация ингаляционного кортикостероида в средних (третья ступень) или высоких дозах (четвертая ступень) (ДАИ флутиказона пропионата, будесонида, циклесонида, беклометазона, суспензия будесонида) с монтелукастом (2-4 года – 4 мг, 5-15 лет – 5 мг, старше 16 лет – 10 мг 1 раз в сутки), - при доказанной IgE-опосредованной астме, которая не контролируется медикаментами, у детей старше 6 лет моноклональное гуманизированное антитело к иммуноглобулину класса E (IgE) по схеме*. 4. Ситуационно при бронхоспазме: 1-2 дозы ингаляционного бронхолитика из ДАИ (сальбутамол (100 мкг/доза), фенотерол (100 мкг/доза), фенотерол/ипратропия бромид (50/25 мкг/доза) до 4 раз в сутки. 5. При атопической аллерген-индуцированной астме – аллергенспецифическая иммунотерапия в соответствии с действующими инструкциями амбулаторно под наблюдением аллерголога. 6. Немедикаментозные методы лечения с учетом рекомендаций реабилитолога в соответствии с действующими инструкциями. 7. Обучение в астма-школе
---	---

<p>Степень 5 (при неэффективности в течение 1 месяца терапии 3-4 степени)</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Создание гипоаллергенного быта. 2. Диетотерапия при причинно-значимой сенсibilизации к пищевым и пыльцевым аллергенам. 3. При отсутствии контроля болезни максимальными дозами ингаляционных кортикостероидов в сочетании с дополнительными лекарственными средствами - системные глюкокортикостероиды перорально (преднизолон 0,5 мг/кг, как правило, не более 15-20 мг/сутки) коротким курсом. 4. При доказанной IgE-опосредованной астме, которая не контролируется медикаментами, у детей старше 6 лет моноклональное гуманизированное антитело к иммуноглобулину класса E (IgE) по схеме*. 5. Ситуационно: 1-2 дозы ингаляционного бронхолитика из ДАИ (сальбутамол (100 мкг/доза), фенотерол (100 мкг/доза), фенотерол/ипратропия бромид (50/25 мкг/доза) до 4 раз в сутки. 6. Немедикаментозные методы лечения с учетом рекомендаций реабилитолога в соответствии с действующими инструкциями. 7. Обучение в астма-школе
<p>* Назначается по показаниям в специализированных отделениях (койках)</p>	
<p>** Оценка эффективности терапии на каждой из ступеней терапии проводится в течение 1 месяца. При частично контролируемой и неконтролируемой астме пациенту назначается лечение более высокой степени, при полном и хорошем контроле лечение проводится 3 месяца. При контроле болезни в течение 3 месяцев объем лечения постепенно снижается 1 раз в три месяца: при лечении ИКС разово доза уменьшается не более 50%, при комбинированной терапии ИКС с дополнительными медикаментами вначале 1 раз в 3 месяца не более чем на 50% за шаг уменьшается доза кортикостероида, при достижении низких доз комбинированное лечение отменяется. Низкие дозы ИКС считаются поддерживающими. При достижении низких доз ИКС назначается поддерживающая терапия в режиме ингаляции 1 раз в сутки в течение 1 года. Можно подбирать индивидуальную поддерживающую дозу. При утере контроля болезни пациента возвращают на предшествующий объем терапии с повторной попыткой снижения интенсивности лечения через 3 месяца. При лечении</p>	

антилейкотриеновыми препаратами (например, монтелукаст) лечебная и поддерживающая дозы не отличаются.

Оказание помощи при приступе бронхиальной астмы:

Тяжесть приступа	Объем помощи
Легкий приступ	<p>1. Доступ свежего воздуха.</p> <p>2. Ингаляция 1-2 доз β_2-агониста короткого действия из – ДАИ (сальбутамол (100 мкг/доза) или фенотерол (100 мкг/доза) или комбинации фенотерола/ипратропия бромид (50/20мкг/доза). При сохранении бронхоспазма повторить ингаляцию до трех раз в течение первого часа каждые 20 мин. Альтернатива – ингаляция раствора β_2-агониста короткого действия (0,1% раствор фенотерола) или раствора комбинации фенотерола/ипратропия бромид (500мкг+200мкг/мл) через небулайзер.</p> <p>При достижении ПОСВ 80% и более от должных величин и при сохранении ответа на терапию в течение 3-4 часов необходимости в назначении дополнительных препаратов нет. Можно продолжить применение β_2-агониста каждые 4-6 часов в течение 24-48 часов.</p>

Среднетяжелый приступ	<p>1. Аэрация помещения/ кислородотерапия любым доступным методом.</p> <p>2. Ингаляция от 2 до 6 доз β_2-агониста короткого действия из ДАИ (сальбутамол (100 мкг/доза), или фенотерол (100 мкг/доза), или комбинации фенотерола/ипратропия бромид (50/20мкг/доза) до трех раз каждые 20 мин в течение первого часа. Альтернатива - ингаляция раствора β_2-агониста короткого действия (0,1% раствор фенотерола) или раствора комбинации фенотерола/ипратропия бромид (500мкг+200мкг/мл) через небулайзер до трех раз каждые 20 мин в течение первого часа.</p> <p>3. При достижении ПОСВ 80% и более от должных величин и при сохранении ответа на терапию в течение 3-4 часов необходимости в назначении дополнительных препаратов нет. Можно продолжить применение β_2-агониста каждые 4-6 часа в течение 24-48 часов.</p> <p>4. Если при терапии бронхолитиками в течение часа ПОСВ не достигает 80% должных величин назначить глюкокортикоиды. Например, небулизация через компрессорный небулайзер через мундштук (маску) суспензии пульмикорта 250-500 мкг на ингаляцию, затем 2 раза в день 3-5 дней, или преднизолон внутрь или парентерально 1-2 мг/кг/сутки не более 20 мг в сутки у детей в возрасте до 2 лет и не более 60 мг в сутки у детей старше 2 лет на 2 введения в течение 3-5 дней до купирования симптомов.</p> <p>5. После введения системного глюкокортикоида стероида повторить ингаляцию бронхолитика, при небулизации суспензию будесонида сочетать с небулизацией бронхолитика.</p> <p>6. При достижении ПОСВ 80% и более от должных величин и при сохранении ответа на терапию в течение 3-4 часов необходимости в назначении дополнительных препаратов нет. Можно продолжить применение β_2-агониста каждые 4-6 часа в течение 24-48 часов.</p> <p>7. При нарастании тяжести приступа в течение часа или неэффективности комбинированной терапии – госпитализация.</p>
-----------------------	---

<p>Тяжелый приступ/ угроза остановки дыхания</p>	<p>1. Кислородотерапия любым доступным методом.</p> <p>2. Повторные каждые 20 минут в течение первого часа ингаляции от 2 до 10 доз β_2-агониста короткого действия из ДАИ (сальбутамол (100 мкг/доза), или фенотерол (100 мкг/доза), или комбинации фенотерола/ипратропия бромид (50/20мкг/доза) через спейсер с лицевой маской или мундштуком. Альтернатива – ингаляция раствора β_2-агониста короткого действия (0,1% раствор фенотерола) или раствора комбинации фенотерола/ипратропия бромид (500мкг+200мкг/мл) через небулайзер до трех раз каждые 20 мин в течение первого часа.</p> <p>3. Введение стероида на выбор: – преднизолон внутривенно 2 мг/кг, а при угрозе остановки дыхания 6-8 мг/кг, после чего повторить ингаляцию 2 доз (β_2-агониста короткого действия из ДАИ (сальбутамол (100 мкг/доза), или фенотерол (100 мкг/доза), или комбинации фенотерола/ипратропия бромид (50/20мкг/доза) через спейсер с лицевой маской или мундштуком (альтернатива – ингаляция раствора (β_2-агониста короткого действия (0,1% раствор фенотерола) или раствора комбинации фенотерола/ипратропия бромид (500мкг+200мкг/мл) через небулайзер), – разовая небулизация вместе с бронхолитиком через компрессорный небулайзер суспензии будесонида в дозе 500 мкг.</p> <p>4. В отсутствие эффекта от глюкокортикоида и повторной ингаляции бронхолитика введение 2,4% раствора аминофиллина через внутривенный дозатор 5 мг/кг массы тела за 30 минут, затем со скоростью 0,6-1 мг/кг массы/ час.</p> <p>5. Параллельно внутривенному введению аминофиллина ингаляции 1-2 доз β_2-агониста короткого действия из ДАИ (сальбутамол (100 мкг/доза), или фенотерол (100 мкг/доза), или комбинации фенотерола/ипратропия бромид (50/20мкг/доза) через спейсер с лицевой маской или мундштуком (альтернатива – ингаляция раствора β_2-агониста короткого действия (0,1% раствор фенотерола) или раствора комбинации фенотерола/ипратропия бромид</p>
--	---

	<p>(500мкг+200мкг/мл) через небулайзер) каждые 3-4 часа, введение преднизолона 1-2 мг/кг каждые 4-6 часов.</p> <p>6. Инфузионная терапия под контролем гематокрита в режиме гемодюляции (0,9% раствор хлорида натрия) (10-20 мл/кг массы/сут).</p> <p>7. При отсутствии эффекта перевод в отделение или палату интенсивной терапии для решения вопросы о целесообразности ИВЛ, поднаркозной санации бронхиального дерева, внутривенного титрования адреномиметика.</p> <p>После купирования симптомов продолжить терапию ингаляционными бронхолитиками каждые 4-6 часов, лечение глюкокортикоидами: ИКС (небулизация пульмикорта по 500 мкг 2 раза в сутки) или системные (преднизолон внутрь или парентерально 1-2 мг/кг/сутки не более 20 мг в сутки у детей до 2 лет и не более 60 мг в сутки у детей старше 2 лет на 2 введения в течение 3-5 дней).</p>
--	--

Приборы для доставки ингаляционных препаратов первого выбора: от 0 до 5 лет – дозирующий аэрозольный ингалятор со спейсером и маской, старше 5 лет – выбор из следующих приспособлений: дозирующий аэрозольный ингалятор со спейсером и мундштуком, дозирующий порошковый ингалятор (полость рта промывается или полоскается после ингаляции ингаляционного кортикостероида), активируемый вдохом дозирующий аэрозольный ингалятор (в зависимости от способности пациента его применяться, предпочтений). Небулайзер – второй выбор в любом возрасте.

Показания для госпитализации:

1. Трудности дифференциальной диагностики на амбулаторном этапе.
2. Среднетяжелый приступ в отсутствии эффекта терапии в течение часа.
3. Тяжелый приступ или угроза остановки дыхания.
4. Некупирующееся обострение.
5. Подбор индивидуальной схемы аллергенспецифической иммунотерапии.

ГЛАВА 4

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА У ДЕТЕЙ

Наименование нозологической формы заболевания (шифр по МКБ-10): Аллергический ринит, вызванный пылью растений (J 30.1).

Другие сезонные аллергические риниты (J 30.2).

Другие аллергические риниты (J 30.3).

Аллергический ринит неуточненный (J 30.4).

Клинический протокол построен с учетом последних международных рекомендаций по диагностике и лечению аллергического ринита (ARIA, 2008, 2010). Классификация аллергического ринита и дозирование основных лекарственных средств, включенных в протокол, приведены в таблицах 7, 8, 9.

Таблица 7– Клиническая классификация аллергического ринита

Характер течения		Тяжесть болезни	
Интермиттирующий	Персистирующий	Легкий	Среднетяжелый
симптомы < 4 дней в неделю или < 4 недель	симптомы > 4 дней в неделю или > 4 недель	<ul style="list-style-type: none"> – сон не нарушен – дневная активность, спорт, досуг не нарушены – полноценная работоспособность и успеваемость в школе – симптомы не носят мучительного характера 	<ul style="list-style-type: none"> – нарушение сна – нарушение физической, дневной активности, досуга – отрицательное влияние на труд и обучение – мучительные симптомы (одно или более проявлений)

Таблица 8 – Дозирование основных интраназальных кортикостероидов

Международное непатентованное название	Содержание активного вещества в одной дозе, мкг/доза	Режим дозирования
Мометазона фураат	50	1 раз в сутки в возрасте 2-12 лет по 1 впрыскиванию, старше 12 лет до достижения эффекта 2 впрыскивания, затем 1 впрыскивание в каждый носовой ход
Флютиказона пропионат	50	возрасте 4-12 лет по 1 впрыскиванию 1 раз в сутки, старше 12 лет по 2 впрыскивания в каждый носовой ход 1 раз в сутки
Беклометазон	50	2 раза в сутки по 1-2 дозы в каждый носовой ход с 6 лет жизни

Таблица 9 – Дозирование основных интраназальных антигистаминных средств

Международное непатентованное название	Форма выпуска	Режим дозирования
Азеластин	1% назальный спрей	с 6 лет жизни по 1 дозе 2 раза в день, непрерывно не более 6 месяцев
Комбинация диметинден/фенилэфрин	Капли назальные	В возрасте с 1 года 1-2 капли, старше 6 лет 3-4 капли 3-4 раза в день не более 2 недель
	Спрей назальный	С 6 лет по одному впрыскиванию 3-4 раза в сутки не более 2 недель

Объем обязательных исследований при первичной диагностике аллергического ринита

1. Анализ крови общий
2. Риноцитограмма
3. Рентгенограмма придаточных пазух носа
4. Консультация аллерголога в случаях трудностей дифференциальной диагностики и для уточнения спектра

сенсibilизации с аллергологическим обследованием методом кожных аллергологических проб

5. Определение аллергенспецифических IgE-антител при отрицательных кожных пробах*

6. Осмотр ЛОР-врача.

Объем дополнительных исследований по показаниям при первичной диагностике аллергического ринита:

1. Осмотр окулиста

2. Реакция аллергенспецифического повреждения лейкоцитов*

3. Реакция дегрануляции тучных клеток с лекарственными аллергенами*

4. Реакция выброса миелопероксидазы с аллергенами*.

* Назначается по показаниям в специализированных отделениях и на специализированных приемах

Объем лечения:

Клиническая ситуация	Объем лечения
Аллергический ринит легкий, среднетяжелый	Гипоаллергенный быт. Индивидуальная гипоаллергенная диета при пылевой и пищевой сенсibilизации с исключением или ограничением перекрестно-реагирующих пищевых аллергенов. Ступенчатая терапия в зависимости от степени тяжести: Степень I (легкий интермиттирующий ринит), длительность терапии подбирается индивидуально, варианты терапии на выбор: один из интраназальных антигистаминных препаратов (азеластин, спрей назальный с 6

	<p>лет жизни; диметинден/фенилэфрин, капли назальные с 1 года; диметинден/фенилэфрин, спрей назальный с 6 лет), один из антигистаминных препаратов внутрь на выбор (хифенадин с первых дней жизни, дезлоратадин или цетиризин с 6 месяцев жизни, лоратадин или левоцетиризин с 2 лет жизни, фексофенадин или эбастин с 6 лет жизни), монтелукаст 1 раз в сутки (2-4 года – 4 мг, 5-15 лет – 5 мг, старше 16 лет – 10 мг).</p> <p>Степень II (среднетяжелый интермиттирующий, легкий персистирующий ринит). При интермиттирующем рините длительность терапии подбирается индивидуально. При пер- систирующем рините при улучшении в течение 2-4 недель продолжить лечение 1 мес., при отсутствии эффекта перейти на ступень вверх.</p> <p>Один из вариантов терапии на выбор: один из интраназальных кортикостероидов (мометазона фуроат с 2 лет, флутиказона пропионат с 4 лет, беклометазон с 6 лет), один из интраназальных антигистаминных (азеластин, спрей назальный с 6 лет жизни; диметинден/фенилэфрин, капли назальные с 1 года; диметинден/фенилэфрин, спрей назальный с 6 лет), один из антигистаминных препаратов внутрь (хифенадин с</p>
--	---

	<p>первых дней жизни, дезлоратадин или цетиризин с 6 месяцев жизни, лоратадин или левоцетиризин с 2 лет жизни, фексофенадин или эбастин с 6 лет жизни), монтелукаст 1 раз в сутки (2-4 года – 4 мг, 5-15 лет – 5 мг, старше 16 лет - 10 мг), кромоглициловая кислота, назальный спрей 2% по 1 дозе 4 раза в сутки. Степень III (среднетяжелый персистирующий ринит). При улучшении в течение 2-4 недель степень вниз и продолжить лечение в течение 1 мес: Препарат выбора – один из интраназальных кортикостероидов (мометазона фуроат с 2 лет, флутиказона пропионат с 4 лет, беклометазон с 6 лет). Альтернативные препараты на выбор: один из антигистаминных препаратов внутрь (хифенадин с первых дней жизни, дезлоратадин или цетиризин с 6 месяцев жизни, лоратадин или левоцетиризин с 2 лет жизни, фексофенадин или эбастин с 6 лет жизни), монтелукаст 1 раз в сутки (2-4 года – 4 мг, 5-15 лет – 5 мг, старше 16 лет – 10 мг). При отсутствии эффекта: увеличить в 2 раза дозу интраназального кортикостероида, при некупирующихся ринореи, зуде и чихании к топическому стероиду добавить один из антигистаминных препаратов внутрь, при некупирующейся обструкции носа к топическим стероидам или</p>
--	--

	<p>цетиризин с 6 месяцев жизни, лоратадин или левоцетиризин с 2 лет жизни, фексофенадин или эбастин с 6 лет жизни), монтелукаст 1 раз в сутки (2-4 года – 4 мг, 5-15 лет – 5 мг, старше 16 лет – 10 мг).</p> <p>При отсутствии эффекта: увеличить в 2 раза дозу интраназального кортикостероида, при некупирующихся ринореи, зуде и чихании к топическому стероиду добавить один из антигистаминных препаратов внутрь, при некупирующейся обструкции носа к топическим стероидам добавить монтелукаст.</p> <p>Немедикаментозные методы лечения с учетом рекомендаций реабилитолога в соответствии с действующими инструкциями.</p> <p>При выявлении причинного аллергена – аллергенспецифическая иммунотерапия в соответствии с действующими инструкциями амбулаторно под наблюдением аллерголога.</p> <p>Обучение в аллерго-школе.</p>
Аллергический ринит среднетяжелый непрерывно рецидивирующий, при выраженном нарушении качества жизни пациентов	<p>Дополнительно к терапии III ступени: короткий курс системных стероидов (преднизолон внутрь или парентерально 1-2 мг/кг/сутки не более 20 мг в сутки детям до 2 лет и не более 60 мг в сутки детям старше 2 лет жизни в 2 приема 5 дней).</p>

Показания для госпитализации:

Сложности дифференциальной диагностики.

Среднетяжелое непрерывно рецидивирующее течение.

Для проведения аллергенспецифической иммунотерапии в сложных случаях.

Научное издание

МИНИНА Елена Сергеевна,
НОВИКОВА Валентина Ивановна

**БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА У ДЕТЕЙ: ОСОБЕННОСТИ
ЛЕЧЕНИЯ И РЕАБИЛИТАЦИИ**

Монография

Редактор В.И. Новикова
Технический редактор И.А. Борисов
Компьютерная верстка Е.С. Минина
Корректор В.И. Новикова

Подписано в печать _____
Формат бумаги 64х84 1/16. Бумага типографская №2.
Ризография. Усл. печ. л. _____. Уч.-изд. л. _____.
Тираж _____. Заказ _____.

Издатель и полиграфическое исполнение:
УО "Витебский государственный медицинский университет"
ЛП № 02330/453 от 30.12.2013
пр. Фрунзе, 27, 210602, Витебск